ISSN 0037-8437

ANALES
DE LA
SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA

AÑO 2007 - VOLUMEN 236 - N° 1

SUMARIO

SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA

JUNTA DIRECTIVA 2007 - 2008

ANALES

DE LA

SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA

AÑO 2007 - VOLUMEN 236 - Nº 1



Avda. SANTA FE 1145
C1059ABF BUENOS AIRES - ARGENTINA
Correo Electrónico: sca@nuvanet.com

EX PRESIDENTES DE LA SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA

Ing. Luis A. Huergo
Ing. Pedro Pico
Dr. Valentín Balbín
Ing. Luis A. Viglione
Dr. Carlos Maria Morales
Ing. Carlos Bunge
Dr. Angel Gallardo
Ing. Dr. Marcial R. Candiotti
Ing. Carlos Echagüe
Ing. Gral. Arturo M. Lugones
Ing. Vicente Castro
Dr. Agustín Alvarez
Dr. Francisco P. Lavalle
Ing. Eduardo Huergo
Ing. Jorge W. Dobranich
Ing. José M. Páez
Dr. Abel Sánchez Díaz
Ing. Pedro Longhini
Ing. José S. Gandolfo
Ing. Agr. Eduardo Pous Peña
Ing. Lucio R. Ballester
Dr. Andrés O. M. Stoppani
Dr. Juan J. J. Kyle
Ing. Guillermo White
Dr. Carlos Berg
Dr. Estanislao S. Zeballos
Ing. Eduardo Aguirre
Ing. Miguel Iturbe
Ing. Domingo Nocetti
Dr. Manuel B. Bahía
Ing. Emilio Palacio
Ing. Otto Krause
Dr. Francisco P. Moreno
Ing. Santiago E. Barabino
Ing. Nicolás Besio Moreno
Dr. Nicolás Lozano
Dr. Gonzalo Bosch
Ing. Dr. Eduardo María Huergo
Dr. Eduardo Braun Menéndez
Dr. Pablo Negroni
C. de Nav. Emilio L. Díaz
Ing. Augusto L. Bacqué
Dr. Arturo Otaño Sahores
Dr. Alfredo Kohn Loncarica

EX DIRECTORES DE LOS ANALES DE LA SOCIEDAD CIENTÍFICA ARGENTINA (*)

Ing. Pedro Pico
Ing. Luis A. Huergo
Dr. Carlos Berg
Dr. Estanislao S. Zeballos
Ing. Eduardo Aguirre
Ing. Carlos Bunge
Dr. Angel Gallardo
Dr. Félix F. Outes
Dr. Horacio Damianovich
Ing. Julio R. Castiñeiras
Ing. Emilio Rebuelto
Ing. José S. Gandolfo
C. de Nav. Emilio L. Díaz
Dr. Pedro Cattáneo
Ing. Guillermo White
Dr. Valentín Balbín
Ing. Luis A. Viglione
Dr. Carlos María Morales
Ing. Jorge Duclout
Ing. Miguel Iturbe
Ing. Domingo Nocetti
Ing. Santiago Barabino
Dr. Eduardo Carette
Dr. Claro D. Dassen
Ing. Alberto Urcelay
Dr. Reinaldo Vanossi
Dr. Andrés O. M. Stoppani
Dr. Eduardo A. Castro
Dr. Alfredo Kohn Loncarica

(*) Desde 1876 a 1902: Presidente de la Comisión Redactora.

Nota Breve.
PALABRAS DE HOMENAJE AL DOCTOR FERNANDO P. BREBBIA DADAS EN LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO

Eduardo A. Pigretti.- Profesor Titular Consulto.- Facultad de Derecho (UBA).- Académico.- Sociedad Científica Argentina.-

Gracias al Comité Organizador y a la Unión Mundial de Agraristas Universitarios por darme la oportunidad de representar junto al Dr. Rafael Vaggione a las Universidades Argentinas en este acto de homenaje al Profesor Fernando P. Brebbia.

He aceptado participar en el homenaje que esta mañana se le tributa. Como no necesita decirse se trata del jurista agrario más caracterizado de la Argentina. Su obra es contundente. Sus esfuerzos por el desarrollo y perfeccionamiento del Derecho Agrario en la Argentina y en el mundo son destacados. No creo que las pocas palabras que estoy diciendo cubran el amplio espectro que él ha cubierto. Trataré de describir algunas de las actividades que él cumpliera que más me han impresionado.

Primero:
Su labor como doctrinario y publicista es de una amplitud manifiesta. Desarrolló los más diversos temas del Derecho Agrario y los editó y expuso en esta tierra santafecina y en los más remotos lugares del mundo.

Segundo:
Brebbia fue amigo de los más distinguidos agraristas del país y del extranjero: personalidades como Antonio Carrozza, Alberto Ballarín Marcial, José Luis de los Mozos, Agustín Luna Serrano, Juan José Sanz Jarque, Carlos Vattier Fuenzalida, Alfredo Massart en el extranjero y los más destacados juristas de Brasil Raimundo Laranjeira, Octavio Mello Alvarenga y de los mejores doctrinarios de Colombia señalando entre ellos a Otto Morales Benítez, Ricardo Zeledón Zeledón de Costa Rica, Guillermo Figalo, del Uruguay Adolfo Gelsi Bidart, Enrique Guerra Daneri, Vicente Casanova Ramón, Román J. Duque Corredor. La incompleta nómina que he dado de autores fallecidos o no, constituye el más excelso grupo de tratadistas de nuestro país y el mundo.

Tercero:
La enumeración de los discípulos que formó en la Argentina sería una mención interminable e injusta por las omisiones en que incurriría. Un solo nombre daré en representación de todos ellos: Tito Livio Copa, quien seguramente lo está acompañando en las evaluaciones del Derecho Agrario en el lugar en que ellos se encuentren.

Cuarto:

Otros actos de la vida de nuestro homenajeado deben recordarse:

1. La creación del Instituto Argentino de Derecho Agrario.
2. La Revista Argentina de Derecho Agrario y Comparado.
3. Las innumerables reuniones de carácter académico, científico y doctrinario efectuadas bajo su dirección y patrocinio.
4. La elaboración de un amplio espectro de una teoría agraria a partir del área de trabajo rural denominada ROSAFE.
5. La elaboración de innumerables proyectos legislativos y el desarrollo de estudios de auténtica importancia para el mejoramiento de la legislación rural.

En suma, la creación de una escuela de Derecho Agrario nacional e internacional.

Quinto:

Las características personales de Fernando no puedo ocultarlas frente a ustedes. Fue antes que nada un gran conciliador, por eso su obra fue posible y de eficaces resultados. Entre los muchos enfrentamientos de ideas que tuvo que resolver no quiero omitir la localización de los problemas relativos a la incorporación de las ideas relativas a los recursos naturales y mucho más lo relativo al Derecho Ambiental y su participación en el Derecho Agrario.

Fue recién en la tercera reunión de profesores de Derecho Agrario que consiguió hacer fumar la pipa de la paz a los grupos que se encontraban en contienda. Él y Antonio Carrozza fueron, con algún reparo, quienes aceptaron la participación de la nueva problemática en el Derecho Agrario.

Queda mucho más para citar de este hombre venerable, trabajador, entusiasta componedor de las creencias y dedicado con alma y vida a la regulación del campo en nuestra Argentina.

Muchas gracias.

Rosario, 12 de setiembre de 2007

PSYCO-NEUROENDOCRINE-IMMUNOLOGY : FICTION OR REALITY ?

Angel Alonso.

Profesor Emérito -Centro de Alergia e Inmunología – Hospital de Clínicas – Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología – Facultad de Medicina (UBA) – Sociedad Científica Argentina.-

INTRODUCTION.

In the last decade a lot of information was published concerning modern aspects of neuroimmune connections. Complex bidirectional communication occurs between the nervous and immune systems through hormonal and paracrine signals and direct contact between nerve fibers and immune cells. Evidences for neurotransmission with immune cells as targets comes from studies of noradrenergic (NA) postganglionic sympathetic innervation of lymphoid organs. It was demonstrated (1) the presence of NA nerve fibers in primary and secondary lymphoid organs, (2) the release of norepinephrine (NE) for interaction with adrenoceptors on target cells, (3) adrenoceptors on immune cells (LT, LB, macrophages and granulocytes) and (4) the role of NE modulating immune responses.

On the other hand, neuropeptides induce changes in immune functions and peptidergic innervation of lymphoid organs was demonstrated.

Receptors for vasoactive intestinal peptide (VIP) were reported on human monocytes and LT and murine LB and LT. In all cases cAMP-dependent protein kinase was activated.

VIP is a 28-amino acid member of the secretin-glucagon-corticotropin releasing hormone family and is localized in the central, enteric and peripheral nervous system. VIP-containing nerves are present at a high density in many mammalian tissues and end in proximity to neuronal, epithelial, endocrine, vascular, smooth muscle and immune cells. All this suggest a major role for VIP in physiopathology of several systems including the neuroendocrine and immune networks. The human gene for preproVIP that encodes the precursor for both VIP and the 27-amino acid peptide histidine-methionine (PHM) consists of 9000 base pairs distributed in 7 exons of the 6p21→6qter chromosome region and is subjected to transcriptional regulation by cAMP.

VIP inhibit LT-mitogen proliferation, natural killer cell (NKC) activity, alter antibody production and influences the migration of LT into gut-associated lymphoid tissue (GALT) and mesenteric lymph nodes (LNs). VIP also appears to be involved in vasodilatation of vascular beds during local inflammatory responses.

Receptors for substance P (SP) were detected on human and murine lymphocytes, rat mast cells and guinea pig macrophages. SP activates the phosphotidyl inositol pathway , the protein kinase C and the calcium mobilization. SP receptors in LT seem to be different from those on mast cells ; the carboxy-terminal end is important in LT meanwhile the amino-acid terminal end is necessary to activate mast cells. SP stimulates

mitogen proliferation of LT and also of mast cells and basophils to release chemical mediators increasing local vasodilatation; both actions can be prevented by neurotensin (NT) and SOM.
Somatostatin (SOM) receptors were characterized in human monocytes, LT, LB and basophils. It modulates several immune functions such as the inhibition of mitogen stimulated proliferation of human LT and murine splenocytes. On the other hand, solely acts over granulocyte and monocyte chemotaxis, neutrophil phagocytosis and release of histamine and leukotrienes by basophils and mast cells.
Opioid receptors are divided into 2 classes; those who bind morphine and naloxone (μ and δ) and those who did not bind them and are called non-typical (α, β and γ). Classical receptors were described in human granulocytes, monocytes and platelets meanwhile the non-classical were detected in human lymphocytes and timoma cells. The cAMP system coupled with opioid receptors appears to be dependent upon the specific opioid peptide and type of receptor on the target cell.
Opioid peptides alter antibody production, mitogen LT proliferation, expression of LT receptors such as CD21 and CD25, production of IFN-γ, LTCD8+ cytotoxicity and phagocytic functions.

HISTOPHYSIOLOGIC INNERVATION OF LYMPHOID ORGANS.

Immunohistochemical methods revealed the presence of neuropeptides in primary and secondary lymphoid organs such as SP, VIP, neuropeptide Y (NPY), SOM, enkephalin (ENK), endorphin (END), cholestokinin (CCK), vasopressin, calcitonin-gene-related-peptide (CGRP) and pancreatic polypeptide. Like NA sympathetic innervation of these organs peptidergic nerve fibers are also present and distributed with the vasculature into the parenchyma. Nerve growth factor (NGF) has important neurobiological activities and is widely distributed in target areas of the central and peripheral nervous system and is required for the development and maintenance of sensory and sympathetic neurons and of basal forebrain cholinergic neurons. Neuronal responses to NGF are initiated through its interactions with specific membrane receptors (NGFR). It acts as an immunostimulatory cytokine functioning to enhance other autocrine and paracrine factors. Its levels are significantly elevated within sites of inflammation and immune responses. A role for NGF in psycoimmune interactions is supported by findings that stressful events lead to its significant elevation in blood and tissues producing the spontaneous mast cell degranulation.

Thymus and bone marrow.

The former is the most studied lymphoid organ because the bone marrow is very difficult to access and to identify precisely the active peptide in situ by the immunocytochemical studies although they are closely connected to the vasculature. In the human thymus nerve fibers such as TH (tyrosine hydroxylase), DBH (dopamine β-hydroxylase), NPY , SP, neurokinins A and B, CGRP, VIP and NA were demonstrated. The last one provide the most robust innervation of the thymus. NPY colocalize with NE fibers that entered the thymus through the capsule or surface arteries. SP , CGRP and VIP fibers are frequently adjacent to mast cells.

Spleen.

The presence of immunoreactive NPY, met-ENK, CCK , neurotensin (NT), SP and VIP along the central artery of the white pulp and its smaller branches was confirmed. On the other hand, TH and NPY nerve fibers distribute along the capsular, trabecular and venous systems involving the white pulp as well as the red one.

Lymph nodes.

A very rich presence of NPY, VIP, SP, CGRP, dynorphin A and CCK nerve fibers were diagnosed in a great variety of mammalian species. In humans, NPY and VIP appear to be related to the vasculature mean-

while SP and CGRP are found in the hilus, the capsule, the corticomedullary junction and in the internodal regions. Their contact with lymphocytes seem to be very close.

GALT.

The presence of SP, SOM, VIP and CGRP is well documented although their existence in BALT is rather doubtful but not discarded considering the role of SP in syncytial respiratory virus infection. SP and CGRP appear to be related to mast cells in the jejunum intestinal mucosa.

MECHANISMS.

The presence of multiple transmitters colocalized within a single nerve terminal and the release of a neurotransmitter in the microenvironment where cytokines and hormones are present provide means for dual signaling ("cross-talk") between neuropeptides and other neural signal molecules and neuropeptides and cytokines. The mechanisms may be : 1): physical binding of the 2 neurotransmitters; 2): competition for the same binding site as suggested for SP and NT at sites of local inflammation; 3): the binding of one transmitter to its receptor altering the signals generated from the binding of another transmitter; 4): true neuromodulatory effects (CGRP and NPY may exert their effects on SP and NE respectively) and 5): presynaptic modulation of neurotransmitter release by another transmitter. If such interactions occur in even greater multiples, which is likely, we shall have to assume the neuropeptide influence on the immune system in vivo progressively, working out signaling first singly and then in combination.

NPY is involved in stress centrally as an anxiolytic neuromodulator and peripherally as a sympathetic nerve and platelet-derived vasoconstrictor. It is also a vascular mitogen via Y1/Y5 and is angiogenic via Y2/Y5 receptors inducing medial hypertrophy and neointima formation. Exogenous NPY (dipeptidyl peptidase IV = DPPIV forms a Y2/Y5 selective agonist) and chronic stress increase these effects and occlude vessels with atherosclerotic like lesions with thrombus and lipid-laden macrophages. Y1 antagonist blocks stress induced vasoconstriction and post angioplasty occlusions and may be therapeutic in angina and atherosclerosis/restenosis.

Conversely, tissue ischemia activates neuronal and angiogenesis/arteriogenesis.

NPY-Y2-DPPIV agonists may be beneficial for ischemic revascularization and wound healing whereas antagonists may be therapeutic in retinopathy, tumors and obesity.

Since stress is an underestimated risk factor in many of these conditions NPY based drugs may offer interesting future treatments.

SPECIAL ROLE OF VIP IN IMMUNITY AND HYPERSENSITIVITY.

VIP is distinguished by its capacity to affect both B and T lymphocytes directly influencing the regional distribution, homing and recycling of them and convey signals from mast cells, basophils and eosinophils to lymphocytes.

In type I hypersensitivity and acute inflammation VIP acts as a potent bronchodilator, vasodilator, enhancer of vascular permeability, and stimulant of epithelial and glandular cell-secretion. On the other hand, it lacks the mast cell, basophil and granulocyte activities of SP and SOM.

VIP increases the synthesis of IgA in spleen and mesenteric lymph nodes and of IgM in Peyer's patches but inhibiting the production of IgA in Peyer's patches and having no effects on the synthesis of IgM and IgG in the rest of the lymphoid organs.

It inhibits the proliferation of LTCD4+ , suppresses the generation of IL-2 and IFN-γ and the NKC activity.

OPIOID NEUROPEPTIDES (ONP).

These molecules can interact with immune cells through specific receptors or not. They elicit effects on LT, LB, NKC, granulocytes (PMN), monocytes, macrophages (M∅) and mast cells.

LT are stimulated by (Met) ENK, (Leu) ENK, β-END and dynorphin, inducing changes in active T rosettes, antigen-specific cytolisis, PHA proliferation, suppressor activity and cytokine synthesis.

LB and NKC are stimulated by (Met) ENK, (Leu) ENK, α,β and γ ENDs enhancing natural cytotoxicity, IFN production and antigen-antibody response.

PMN are stimulated by (Met) ENK, (Leu) ENK , β-END and dynorphin enhancing surface adherence, chemotaxis, superoxide release, respiratory burst, lipoxygenase pathway and cell shape modulation.

Finally, monocytes are stimulated by (Met) and (Leu) ENKs and β-END modifying phagocytosis, cytoskeletal filaments, chemotaxis and membrane HLA-DR expression.

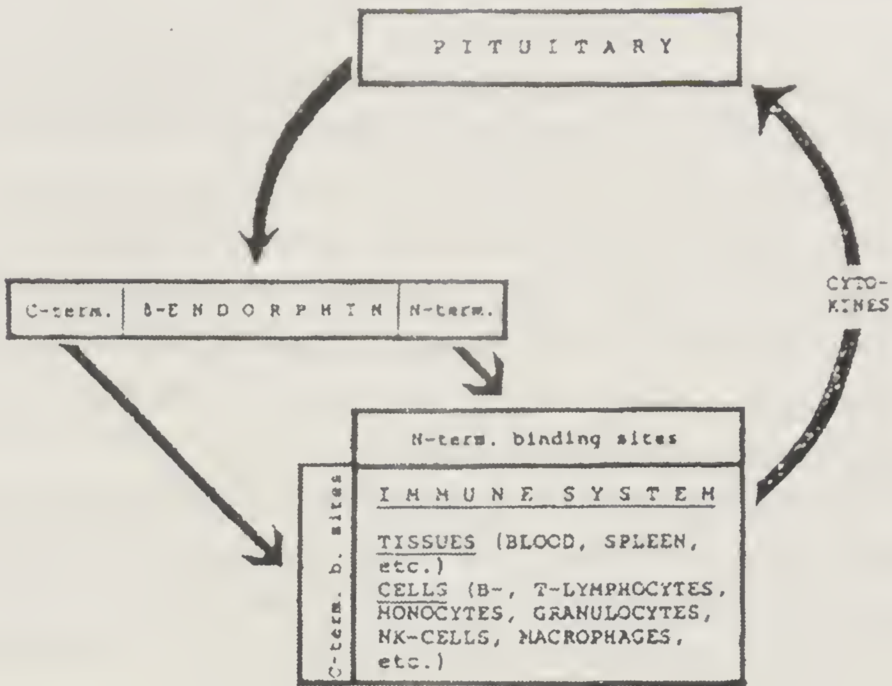
On the other hand, immune cells are able to synthesize several ONP.

Experimentally, a 2-alkoxyl-2-aryl-4-alkyl-morpholine, a ONP reversed by naloxone strongly inhibited the antibody response to tetanus toxoid, the responses to LT and LB to specific mitogens and the production of IL-2.

Immunoreactive materials characterized as β and γ ENDs and their corresponding receptors were found in human peripheral blood cells ("the moving brain"). These materials augment upon viral, endotoxin or corticotrophin releasing factor (CRF) stimulation. LB release β-END under monocyte IL-1 encouragement. PreproENK mRNA that appears in macrophages and mast cells was also reported in various immune tumor cells of either ectodermal, mesodermal or endodermal origin.

Peptidergic neurons exert powerful effects on the expression of delayed type hypersensitivity reactions. Presumably, the release of NP can regulate both acute and delayed-in-time LT mediated reactions to haptens and to cellular antigens. VIP is a prime candidate with striking inhibitory effects for such reactions. Feedback loops including the opioid peptides as messengers within the immune system (autocrine or paracrine circuits) or between immune and neuroendocrine systems (hormonal circuits) appear now possible.

A



B

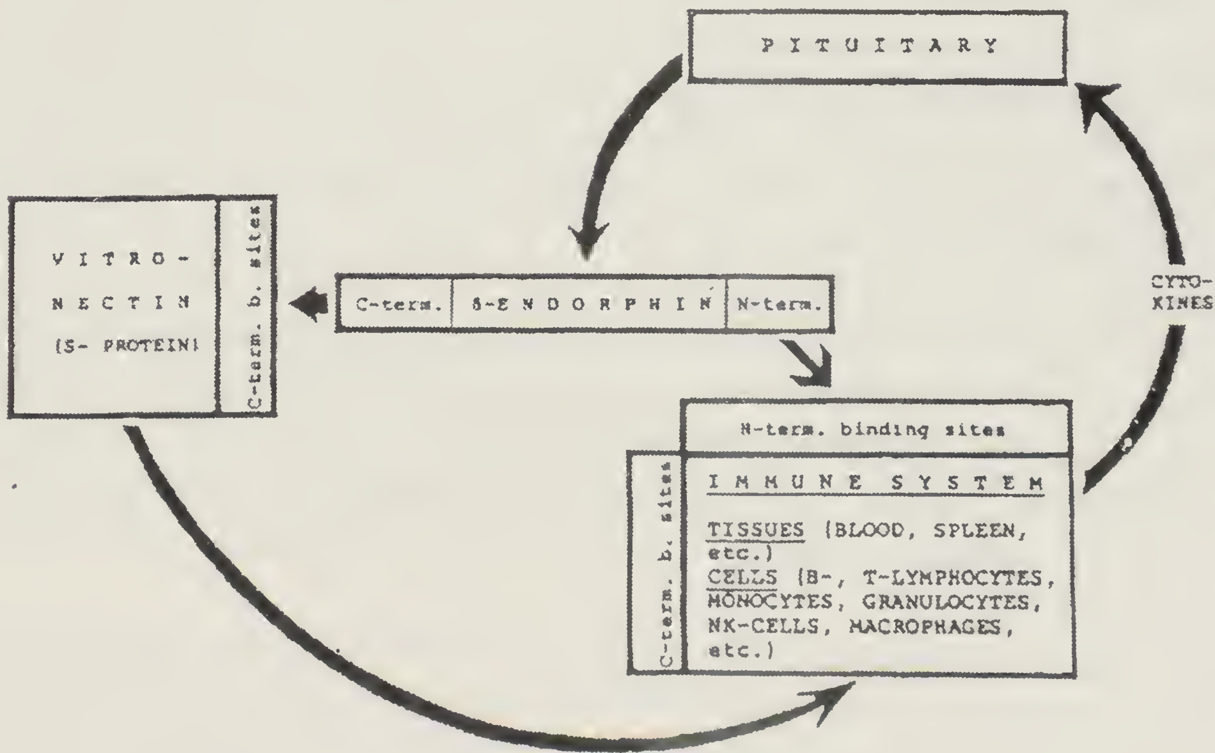


Figure 1.-

Feedback loop including cytokine induced β-endorphin release from the pituitary and subsequent effects on immune cells (A) by β-endorphin via its C- or its N-terminus or (B) by a β-endorphin/vitronectin complex via the β-endorphin N-terminus or vitronectin cell attachment sites upon C-terminal β-endorphin binding to vitronectin.

ACUTE AND CHRONIC STRESS.

The importance of acute and chronic stress on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) is very well known . The corticotrophin releasing factor (CRF) is the stress neurotransmitter which plays an important role in the activation of the sympathetic and serotoninergic systems. The activity of CRF is expressed through specific receptors (CRF1 and CRF2) that are antagonistic in their actions and widely distributed in the limbic regions of the brain, the hypothalamus and on immune cells.

Chronic stress induce activation of the dorsal raphe nucleus via the CRF who changes the serotoninergic system increasing the 5HT2A and a decrease in the 5HT1A receptor mediated function. As a clinical consequence anxiety and depression start.

In addition, the hypersecretion of glucocorticoids associated with chronic stress desensitises the central glucocorticoid receptors to the negative feedback inhibition of the HPA axis. The proinflamatory cytokines that usually accompanies the chronic stress also stimulates the HPA axis intensifying the stress response.

While CRF appear to play a pivotal role , all the changes in the serotoninergic and noradrenergic systems plus the activation of peripheral and central macrophages with cytokine production in the brain and blood predispose to anxiety and depression.

Neurodegenerative changes in the brain of the elderly patients with major depression could result from the activation of indoleaminedioxygenase (IDO) an enzyme that converts tryptophan via the kinine pathway to the neurotoxic quinolinic acid.

A link between stress and health outcomes are carefully documented although the mechanisms by which stress influences disease susceptibility (¿ genetic background ?) remain poorly understood. Glucocorticoids (GCs) and catecholamines (CAs) inhibit IL-12, TNF-α and IFN-γ but upregulate IL-10, IL-4 and TGF -β synthesis. Thus the stress system induces a TH2 shift who protects the organism from "overshooting"with LTCD4+ TH1 proinflamatory cytokines. Under certain conditions stress hormones may facilitate inflammation through IL-1, IL-6, IL-8, IL-18, TNF-α , CRF production and SP synthesis. Autoimmunity, chronic infections, major depression and atherosclerosis are characterized by a dysregulation of the pro/antiinflamatory TH1/TH2 cytokine balance.

An evaluation of acute stress was developed in healthy students before academic examinations. Immunoglobulin levels as well as complement fractions were determined and LTCD4+, LTCD8+ and phagocytic activity of monocytes and neutrophils were done with peripheral blood. These investigations were repeated in the same students in situations free of acute stress. No differences were checked before and after acute stress . Perhaps in conditions of chronic stress an acute episode may cause alterations in immune functions.

Argentine authors established that chronic mild stress in mice resulted in a reduction of the intracellular ($Ca2+$) rise, an impairment of growth-promoting proteinkinase C activation, a lower NF-κB activation and an increase in the inhibitory cAMP proteinkinase A pathway activity with respect to those found in control lymphocytes. So, chronic stress induced an alteration in LT early transduction signals that result in an impairment of the cell proliferation. They found that IgG production was augmented after acute stress and impaired in a chronic situation correlated with the serum levels of catecholamines and glucocorticoids. We did not find similar data in our experiencies.

Thus depression is now thought to be associated with activation of some aspects of cellular immunity resulting in the hypersecretion of proinflammatory cytokines and the hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

Increased emotional distress in daughters of breast cancer patients is associated with decreased natural cytotoxic activity, elevated levels of stress hormones and decreased secretion of TH1 cytokines.

Socioeconomic status, stress and immune markers were studied in adolescents with asthma. They had significantly higher levels of a stimulated cytokine associated with a TH2 immune response (IL-5) , higher levels of a TH1 cytokine (IFN-γ) and lower morning cortisol associated with greater stress experiences and lower beliefs about control over their health .

Signals generated by the hypothalamic-pituitary-gonadal axis (for example, LHRH or luteinizing hormone-releasing hormone and sex steroids) coordinate the development of immune function. Conversely, products generated by activated immune cells exert powerful and longlasting effects on the axis activity. In the central nervous system, one chief neuroendocrine-immune compartment is represented by the astroglial cells.

Astrocytes and thymic epithelial cells share a similar origin and a similar set of peptides, transmitters, hormones and cytokines functioning as paracrine/autocrine regulators.

The LHRH modulates astrocyte and thymic cell development and functions. Embryonic thymus is partly formed from brain with which it shares antigens such as theta.

The thymus and activation-regulated-chemokine (TARC), the cytokine thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and the cutaneous T-cell attracting chemokine (CTACK) are responsible for the trafficking of LTCD4-TH2 into sites of allergic inflammation and are novel markers of stressful cutaneous illnesses. It was recently detected the single nucleotide polymorphism (-431 C>T) in the 5' flanking region of TARC gene whose importance must be investigated in the interrelation among immune, neuroendocrine and psycobiological systems.

Current studies highlights the plasticity of these intersystems cross-talk and emphasize neuron-glial interactions as a key regulatory level of neuroendocrine axes activity.

(Figs. 1 and 2).

The mast cell is a unicellular endocrine/paracrine element dispersed in the connective tissue. Since it is a typical receptosecretory cell producing monoamines it would seem reasonable to include this cell among the paraneurons (Fujita,1977).

A close topographical relation of mast cells to nerve fibers in normal tissue and to Schwann cells in schwannoma has been reported.

In some urodeles (Triturus pyrrhogaster) mast cells with long dendritic processes occur besides ordinary ovoid mast cells. The dendritic mast cells are especially numerous in the brain, close to blood capillaries. in meninges and even within the ventricles. Both mast cell populations (Tc and MTc) contains secretory granules bounded by a Golgi-derived membrane sac. The contents of the granules are partly the same as those of typical paraneurons and partly different. Heparin, histamine, proteases (trypsin-like and chymotrypsin-like), ATP, VIP and other neuropeptides were reported. The mast cell recognizes stimuli by means of its membrane receptors where the Fcε for IgE is the most important. Although mast cell is mesenchymal in origin being derived from bone marrow stem-cells it shows some neuron-like features including its sensitivity to NGF and local anesthetics (Kitamura, 1979). Its role in acute and chronic stress deserves further investigations especially in atopic subjects.

CONCLUSIVE REMARKS.

There is no doubt about the miriad of knowledge related with the interconnection between the central and peripheral nervous systems and the endocrine glands. Nowadays, several groups of basic and clinical researchers pointed out the importance of the NANC (non-adrenergic/non-cholinergic system) , of the neuropeptides and of the endorphins.

Besides, specific receptors for all those mediators were discovered in the most conspicuous immune cells.

So, it was born the idea that the nervous system influence the immune functions through these peptides in a very mysterious way. Some philosophical schools devoted to esoteric causes or principles reinforced the idea that the mind through endorphins or other neurological peptides could modify the immunological disbalances enhancing specific cytological functions.

This is a modern myth that has no scientific proofs more than erratic and inadequate uncontrolled studies. Meditation, contemplation or some peculiar exercises of the mind seem to restore health and immune functions forgetting that humans survived dramatically all kind of difficulties throughout the last million years

without any other support than magic thoughts and religions.

Facts are :

1): the interconnection between the nervous and immune systems is a daily "**cross-talk**" to survive in this conflicting world ;

2): **acute stress** seem not to disturb the immune functions because time is require to induce the presume changes ;

3): **chronic stress** on the other hand seem to produce changes in some immunological parameters such as an impairment of LTCD8+ and NKC cytotoxicity and of serum immunoglobulin levels (we did not agree with the last) ;

4): the relation between these systems and the onset of illnesses are closely related with : a): **genetic background** (HLA dependant or not), b): **environmental factors** (pollutants, dietary intake, alcoholism, smoking habits, drug-users, sleep disturbances, ecological outbreak, chronic infections, radiofrequency, strongly sonorous cities) , c): **human behaviour:** upset involving constant guilt, chronic anxiety, mild or severe depression, uncontrollable rage, persistent fear, lack of self-control, absence of ethical or religious principles, selfish manners without solidarity with their mates, low leves of schooling, continuous disobedience to laws and promiscuous sexual activity in young people carelessly of HIV (8000 deaths/day) or other infectious agents and d): all these factors led to a continuous and unbalanced release of peptides that affect different organs as well as immune cells with unexpected consequences. In the majority of humans the routine disturbances led to a Pavlovian-like release of peptides with a chronic and stressful modification of the biochemistry and biophysics (changes in ions channels, in van der Waals forces, in polarization, in cell membrane pores) of immune cells.

Subtle lesions of the nervous system produced by trauma, infections, microangiopathies, old age, pregnancy, essential hypertension, diabetes, etc (not always detected by TAC or RNM), can modify the rythms of synthesis and release of ONP. Thus, the participation in acute or chronic stress could be different than it should be expected in normal conditions. Changes in the circadian rythm and in sleep disturbances (insomnia, night-apnoea) would have similar consequences of ONP biological effects.

Psycoimmunology is a reality if we consider all these factors and do not pretend to solve illnesses **only** with psycotherapeutic approaches. Nowadays, the practice of "emotional training"or "self-made neuroplasticity" focuse the attention of researchers.(Schwartz,2005).

Immunotherapy with aero-allergens induce in a few patients a sleepy state as a delayed type adverse reaction. This is very difficult to prove experimentally and several authors have reported this peculiar situation only anecdotically. Notwithstanding, it demonstrates a close interconnection among the activation of dendritic cells, specific ReT-CD4-TH2/TH1 lymphocytes with the antigen , the release of cytokines and the nervous system cells (limbic system). The role of nervous mast cells is still obscure.

¿ Is it not the time to apply as a rule some classical vaccines in the elderly to stimulate the immune system and in this way to improve the synthesis and release of ONP ?

Some authors sustain that pray induces the release of cytokines and ONP which is not so easy to prove considering the experimental and ethical circumstances.

Besides research is focused on the GABA and serotonin systems, the aspartic and glutamic acids and the new "endocrine-disruptors" like Bisfenol-A whose functions are scarcely known.

Prevention is the gold standard for medical treatments and it involves not only the clinical aspects of the human being but also all the other aspects that constitutes its personality.

To survive in this jungle, we suggest Peace in the mind, Faith in the heart, and Work in the hands.

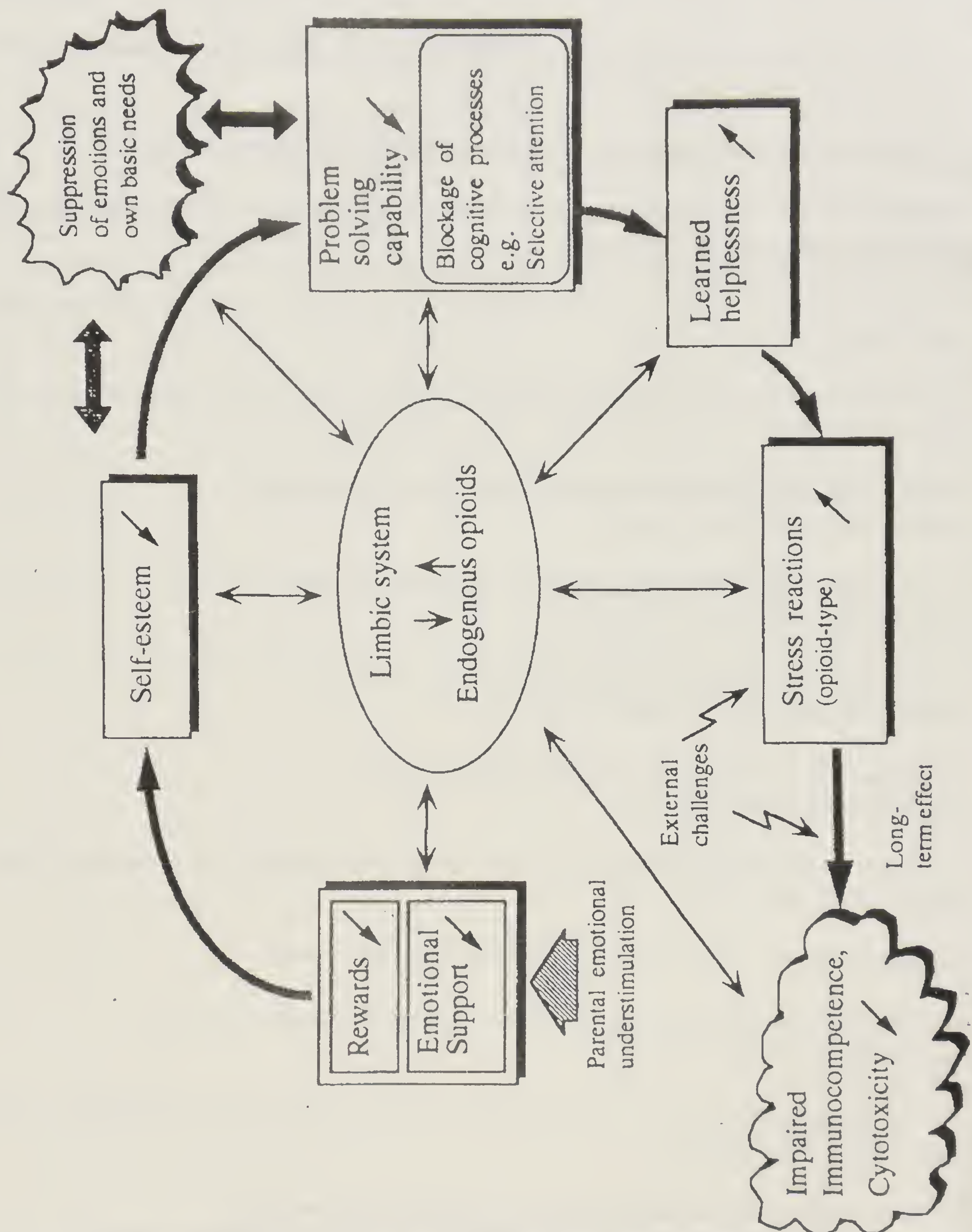


Fig. 2 : A hypothetical model of psychologic and physiopathologic loops in neuroimmuno interactions.

References.

1.- Kuo L.E. : Stress, NPY and vascular remodeling: implications for stress-related diseases. Peptides, 2007 ; 28 (2) : 435-440.

2.- Calcagni E. : Stress system activity, innate and T helper cytokines and susceptibility to inmune related diseases. Ann.N.Y.Acad.Sci., 2006; 1069 : 62-76.

3.- Segal A.B. : Immune function in acute stress. Allergol et Immunopathol., 2006; 34 (4) : 136-140.

4.- Khan B. : Augmentation and proliferation of LT and TH1 cytokines by Withania somnifera in stressed mice. Int. Immunopharmacol., 2006; 6 (9) : 1394-1403.

5.- Leonard B.E. : The HPA and immune axes in stress. Eur Psychiatry, 2005 ; 20 (3) : 302-306.

6.- Silberman D.M. : Proteinkinase C dependant NF-ϰB activation is altered in LT by chronic stress. Cell Mol Life Sci., 2005 ; 62 (15) : 1744-1754.

7.- Baltrusch H. : Early socialization and development of cancer in later life. Ann N Y Acad Sci., 1992 ; 650 : 355-362.

8.- Savino W. : Neuroendocrine circuits controlling the physiology of the thymic epithelium. Ibidem, 1992 ; 650 : 85-90.

9.- Song T. : Increased TARC and CTACK in children with atopic dermatitis. Clin Exp Allergy, 2006; 36 (3) : 346-351.

10.- Taunemi Y. : The –431C>T polymorphism of thymus and TARC. Exp Dermatol., 2004; 13 (11) : 715-719.

11.- Pérgola F. : Psiconeuroinmunología: nuevo camino de la Medicina ?. Rev. A.M.A., 2006 ; 119 (4) : 36-39.

12.- Bellinger D: : Neuropeptide innervation of lymphoid organs. Ann NY Acad Sci, 1990 ; 594 : 17-29.

13.- Goetzl E. : Generation and recognition of vasoactive intestinal peptide by cells of the immune system. Ibidem, 1990 ; 594 : 34-38.

14.-Teschemacher H. : Opioid peptides. Ibidem, 1990 ; 594 : 66-70.

15.- Felten D. : Noradrenergic sympathetic neural interaction with the immune system. Immunol Rev., 1987 ; 100 : 225-260.

16.- Sreedharan S. : Distinct subsets of somatostatin receptors on cultured human lymphocytes. J. Biol. Chem., 1989 ; 264 : 949-952.

17.- O'Dorisio M. : VIP and neuropeptide modulation of the immune response. J.Immunol., 1985 ; 135 : 792-796.

18.- Stanisz A. : Distribution of SP receptors on murine spleen and Peyer's patch T and B cells. J.Immunol., 1987 ; 139 : 749-754.

19.- Playfair J, Chain B. : Immunology at a glance. Ed. CTM. Buenos Aires. 2007, p.56-57.

20.- Ottaway C. : Interaction of VIP with mouse lymphocytes. J. Immunol., 1985 ; 132 : 417-423.

RESUMEN.

"Psico-neuroendocrino-inmunología : ficción o realidad ?. "

Se exponen datos histofisiológicos y bioquímicos sobre las innumerables conexiones entre el sistema nervioso central (corteza→sistema límbico→hipotálamo→hipófisis) y el sistema endocrino (eje neuroendocrino). Por otro lado, se presentan evidencias de que ciertos péptidos de orígen neural (neuropéptidos opioides) tienen receptores en las células del sistema inmune, y, que éstas a su vez sintetizan y eliminan citoquinas con efectos a nivel del sistema nervioso central. Parece razonable que ante situaciones de estrés agudo o crónico éstos sistemas biológicos se activen e interconecten intensamente para mantener la homeostasis.
No obstante, sobre una base genética determinada conocida en parte, influencias ambientales y una persistente actividad de estos péptidos endógenos podrían producirse alteraciones bioquímicas tisulares conducentes a enfermedades orgánicas de diverso tipo. La influencia psicológica se destaca aunque se necesitan más investigaciones para clarificar este intrincado laberinto entre lo orgánico y lo espiritual.
Se evitará el esoterismo y las interpretaciones mágicas tan proclives en nuestra época debidas al facilismo y a la ignorancia. Por ello, se aconsejan como terapias básicas Paz en la mente, Fe en el corazón y Trabajo en las manos.-

Palabras clave : neuropéptidos; citoquinas; estrés agudo y crónico; noradrenalina; glucocorticoides.

Key words : opioid neuropeptides; cytokines; acute and chronic stress; noradrenaline; glucocorticoids.

CONSTRUCCIÓN, VALIDACIÓN Y APLICACIÓN DE UN MODELO QSAR PARA LA BÚSQUEDA DE NUEVOS AGENTES ANTIEPILÉPTICOS.

Alan Talevi[1], Eduardo A. Castro[2], Luis E. Bruno–Blanch[1]

[1] Laboratorio de Química Medicinal, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, Calle 47 y 115, La Plata 1900
[2] INIFTA, División Química Teórica, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, Suc.4, C.C. 16, La Plata 1900

Resumen: El propósito de este trabajo es describir un nuevo modelo del tipo QSAR en base al empleo de descriptores topológicos moleculares para la búsqueda de nuevos agentes antiepilépticos. Se ofrecen los detalles de la construcción de tal modelo, así como su validación y aplicación, comparándose las predicciones teóricas con los resultados experimentales disponibles y registrados en la literatura.

Abstract: The purpose of this article is to describe a new QSAR model on the base of the employment of topological molecular descriptors to look for new antiepileptic agents. We present the details of the model construction as well as the validation method and application, comparing the theoretical predictions with the available experimental data and other ones registered in the standard literature.

PALABRAS-CLAVE: Virtual screening – topología molecular – anticonvulsivos - QSAR.

1. INTRODUCCIÓN.

1.a. Sobre los estudios QSAR.

En las útlimas décadas la Química Medicinal ha desarrollado sendas metodologías que apuntan a:

a) racionalizar el desarrollo de nuevos compuestos
b) facilitar la búsqueda de propiedades insospechadas en compuestos ya conocidos, particularmente alguna actividad biológica de interés.

En particular, la Química Computacional saca partido de la gran capacidad de cálculo que aportan las nuevas tecnologías informáticas para minimizar el componente fortuito en la búsqueda de nuevas estructuras y de este modo optimizar –no reemplazar- el uso de las herramientas de síntesis y ensayo farmacológico,

reduciendo los tiempos de selección de estructuras promisorias y la probabilidad de que la actividad observada de un compuesto promisorio no se corresponda finalmente con la actividad deseada, con la consiguiente economía de recursos materiales. De esta forma, la Química Experimental y la Química Computacional deben ser consideradas como ramas complementarias de la Ciencia Química con capacidad para realizar valiosos aportes mutuos.

En este contexto, el modelado y la predicción de propiedades fisicoquímicas y biológicas se ha ido transformando en un campo importante de desarrollo de la química contemporánea. Este tipo de estudios se basa en el paradigma de que las propiedades físico-químicas y biológicas dependen de la estructura molecular. Una de las metodologías utilizadas habitualmente son los estudios de Relación Cuantitativa Estructura – Actividad (Quantitive Structure–Activity Relationship – QSAR), que consisten en utilizar herramientas estadísticas (regresión lineal múltiple, redes neuronales, PLS) para vincular una serie de descriptores con la propiedad que se desea modelar o predecir, mediante un algoritmo de la forma:

Propiedad = f (descriptor molecular 1, descriptor molecular 2, ..., descriptor molecular n)

donde el término descriptores moleculares se refiere a números que codifican información relevante acerca de la estructura de la molécula [1]. Estos parámetros pueden ser de naturaleza empírica (como es el caso del coeficiente de partición octanol – agua, de fácil determinación y significado físico - químico claro [2]) o teórica (como por ejemplo, los llamados índices topológicos (ITs) [1,3-6]). Asimismo, los hay de naturaleza bi, tri o tetradimensional; estos últimos consideran a la molécula como una entidad dinámica cuya conformación varía con el tiempo.

En síntesis: cualquier molécula puede ser representada como un vector formado por parámetros teóricos o empíricos que refieren información relevante de la molécula. En un estudio QSAR un conjunto de compuestos cuya propiedad físico – química o biológica de interés ya ha sido determinada y cuantificada se utilizan para generar un modelo matemático que permitirá:

- establecer qué características estructurales están asociadas a la propiedad de interés, mediante la adecuada selección de los descriptores incorporados en el modelo y el peso relativo que cada descriptor tiene en el mismo. Por ejemplo: si el coeficiente de reparto octanol – agua tiene mucho peso en el modelo matemático, puede suponerse que la lipofilia de los compuestos es una característica importante para que exista actividad, y este parámetro deberá tenerse en cuenta a posteriori para el diseño de nuevas estructuras activas.
- predecir la actividad de otros compuestos distintos a los que se utilizaron en la construcción del modelo. Este último enfoque incluye el llamado screening virtual o screening en silicio, que consiste en seleccionar, entre grandes colecciones de estructuras, unos pocos candidatos para ser ensayados [7-10].

1.b. Uso de descriptores topológicos en estudios QSAR.

En la actualidad existe un enorme número de descriptores que puede ser utilizado en estudios QSAR [11,12]. Pese al continuo desarrollo de metodologías QSAR 3D y 4D, los descriptores 2D aún permanecen entre los descriptores más ampliamente utilizados en el desarrollo farmacéutico actual [4-6, 13,14]. Intuitivamente tendería a pensarse que dado que los descriptores 3D "capturan" o codifican más características de la estructura molecular que los descriptores 2D, aquellos serían más efectivos en la predicción de la actividad y selección de compuestos activos. No obstante, varios ejemplos en la literatura muestran que esta suposición no siempre se corresponde con la realidad [15-17]. Particularmente interesante nos parece en ese sentido el enfoque de Schuffenhauer y sus colaboradores [17], quienes han optado por sugerir que los dos tipos de descriptores son de naturaleza complementaria. A pesar de que los descriptores 2D no siempre presentan una interpretación fisico-química clara, poseen en cambio algunas ventajas que deberían ser consideradas, particularmente su bajo "costo computacional" –lo que equivale a decir que son de cálculo sencillo – y la posibilidad de calcularlos para todas las estructuras químicas existentes, incluyendo las estructuras nuevas

y aquellas en etapa de desarrollo, aún estructuras hipotéticas [1].
Los índices topológicos son entidades matemáticas derivadas de una representación simple de la molécula, el grafo, en la cual los vértices representan los átomos presentes en la estructura y los ejes hacen lo propio con los enlaces entre dichos átomos. En el grafo sólo se considera explícitamente la conectividad entre átomos distintos de hidrógeno. [1,5, 18]
Siguiendo el enfoque de Schuffenhauer el modelo generado en el presente trabajo combina dos descriptores topológicos con dos descriptores de naturaleza geométrica. Se presenta la metodología utilizada para construir el modelo, evaluar su solidez estadística, los resultados de las validaciones interna y externa y, finalmente, seis de las moléculas que el modelo seleccionó como más promisorias entre un conjunto de 5100 moléculas elegido al azar de entre una colección de casi dos millones de estructuras generada por nuestro equipo de trabajo en formato .mol.

1.c. Motivación.

La epilepsia es uno de los desórdenes neurológicos más comunes entre los que afectan la condición humana. La palabra epilepsia describe una enfermedad caracterizada por crisis epilépticas que van desde un breve lapso en la atención hasta convulsiones severas y frecuentes debidas a una liberación de neurotransmisores masiva y sincrónica en el sistema nervioso central. Alrededor de 50 millones de personas en el mundo sufren de epilepsia, especialmente en la infancia, adolescencia y vejez [18,19] Los tratamientos disponibles fracasan en el control de la enfermedad en un 30 % de los casos. En países en vías de desarrollo, sin embargo, alrededor de tres cuartos de los pacientes no reciben el tratamiento que necesitan [18]. Más aún, incluso la nueva generación de drogas antiepilépticas causan importantes efectos adversos, entre ellos ataxia, diplopía, mareo, dolor de cabeza, naúsea, sedación, alergias, enfermedades de la sangre y hepatotoxicidad [19]. De ahí que se necesiten con urgencia nuevos agentes antiepilépticos de mayor seguridad, menor toxicidad y mayor eficacia en el control de los pacientes sin tratamiento efectivo.
Usualmente las consecuencias sociales de la epilepsia son más difíciles de superar que las convulsiones en sí mismas. El miedo, la incomprensión y hasta la superstición son algunos de los problemas que enfrentan los pacientes epilépticos. En países como Camerún, India e Indonesia, la epilepsia es considerada en la actualidad como asociada a fuerzas demoníacas. En India y China la epilepsia se considera un motivo válido para anular un matrimonio [19].

2. METODOLOGÍA.

2.a. Creación del training set.

Se generó un conjunto de trabajo -training set- formado por 20 compuestos de actividad biológica conocida, activos en el MES (Maximal Electroshock Seizure) test. Este ensayo forma parte del Programa de Desarrollo de Drogas Antiepilépticas del Instituto Nacional de Salud (NHI) de Estados Unidos. Consiste en aplicar una descarga eléctrica controlada a animales de experimentación (ratas o ratones) con el objeto de provocar artificialmente un episodio convulsivo. Se mide la capacidad que tiene un fármaco, administrado en forma previa, para prevenir la convulsión. Este ensayo preclínico permite definir si un compuesto es o no promisorio para el control de las convulsiones tónico - clónicas generalizadas en humanos, o Grand Mal. Los compuestos activos en el MES test actúan, al menos parcialmente, mediante bloqueo de canales de sodio a nivel del sistema nervioso central [20,21]. Todos los compuestos que componen el training set han sido utilizados en clínica; el 80 % de ellos forma parte de medicamentos que actualmente se comercializan en el mercado farmacéutico; el 20 % restante se encuentra en fase clínica. Se espera, de este modo, que el modelo generado permita seleccionar no sólo compuestos activos, sino también compuestos seguros. Esta primera aproximación hacia la selección de drogas que permitan su utilización en clínica podrá ser optimizada posteriormente mediante la construcción de un nuevo modelo que considere sólo la toxicidad de los

compuestos, y la ulterior combinación de ambos modelos generados. En la tabla 1 se presenta un listado de los compuestos utilizados y su dosis efectiva 50 (ED50).

Tabla 1. Valores de dosis efectiva cincuenta en el MES test para los compuestos que integran el training set.

Compuesto	ED50 experimental (μmol/kg)	Compuesto	ED50 experimental (μmol/kg)
ADCI	36	Mefenitoína	277
Canabbidiol	254	Methsuximida	375
Carbamacepina	42	Oxcarbamacepina	79
Clonazepam	272	Primidona	52
Diazepam	67	Ralitolina	9
Etoxuximida	49585	Remacemida	292
Felbamato	220	Rufinamida	71
Fenitoína	35.5	Tetrahidrocanabbinol	134
Fenobarbital	103	TV - 1901	759
Lamotrigina	13	Vinpocetina	77

2.a. Generación del modelo QSAR.

Se utilizó el programa Dragon [22] en su versión Academic 4.0. El mismo permite calcular más de 1600 descriptores de distinta complejidad pero que pueden ser clasificados según su dimensionalidad en descriptores 0D, 1D, 2D y 3D. Dragon es utilizado extensamente en la actualidad en estudios QSAR [23-26], como puede observarse en la gran cantidad de trabajos en publicaciones internacionales que lo utilizan como herramienta de cálculo, de los cuales citamos sólo algunos ejemplos.

La ecuación de regresión se obtuvo correlacionando los valores experimentales de logaritmo natural de la dosis efectiva cincuenta en el MES test con cuatro de los descriptores calculados. Para ello se utilizó el análisis de regresión lineal múltiple (MRLA), el cual dio por resultado una ecuación de la forma general:

$$P = A_0 + \sum A_i X_i$$

donde A0 y Ai son los coeficientes de regresión de la ecuación obtenida y Xi los descriptores incluidos en la misma. El criterio de inclusión y exclusión de descriptores en el modelo fue el valor del estadístico F parcial para cada descriptor para un nivel de significancia de 0.05. Tampoco se incluyeron pares de descriptores altamente correlacionados (con coeficiente de correlación lineal mayor a 0.9) para evitar incluir descriptores redundantes. La ecuación fue obtenida utilizando el programa de bioestadística BMDP [27]. En la tabla 2 se muestra la función generada. Se presentan los descriptores utilizados, los coeficientes de regresión Ai para cada descriptor, el coeficiente independiente A0, el error estándar SE asociado a cada coeficiente, el nivel de significancia estadística p para cada término de la ecuación, y los parámetros estadísticos globales: N (número de moléculas utilizadas), r2 (coeficiente de correlación), q2 (coeficiente de correlación de la validación cruzada, también referido por algunos autores como coeficiente de predicción), SEE (Standard Error of the Estimate - error estándar en la estimación), el estadístico F global y el nivel de significancia estadística p.

Tabla 2.

Descriptor	Coeficiente A	Nivel p
Constante Ao	10.17	
Xt (índice de conectividad total)	95.85	3×10^{-5}
PJI2 (índice de forma 2D de Petitjean)	-3.02	0.03
CENT (centralización)	8.74 x 10-3	0.0001
G2 (índice gravitacional restringido a enlaces)	-0.20	0.001

Variable dependiente : ln ED50 (administrado intraperitoneal en ratón)
N = 20 SEE = 0.66 P = 3 x 10-7
F = 31.01 r2 = 0.892 q2 = 0.826

2.c. Ensayos de randomización y habilidad predictiva.

En los estudios QSAR se utilizan dos tipos de validaciones para evaluar la habilidad predictiva de los modelos generados: validaciones internas y validaciones externas [28, 29, 5]. Las validaciones internas se realizan mediante validación cruzada y/o test de randomización. La validación cruzada consiste en remover uno (leave-one-out) o varios (leave-group-out) de los compuestos del training set de forma aleatoria o sistemática. Luego se genera un nuevo modelo con los compuestos remanentes y con este modelo se predice la actividad para los compuestos excluidos. La calidad del modelo se expresa ahora con el coeficiente de correlación de la validación cruzada o coeficiente de predicción q2. De estas dos técnicas, la técnica leave – one – out es la más sólida y la que supone más trabajo. La técnica de randomización consiste en reconstruir el modelo con los mismos descriptores, pero ahora dando valores aleatorios al valor experimental (es decir, se asignan aleatoriamente los valores experimentales de actividad al grupo de compuestos utilizado para generar el modelo). La randomización se repite varias veces, cada vez generando un nuevo modelo; se supone que estos nuevos modelos serán estadísticamente muy inferiores al modelo auténtico siempre y cuando este último no haya sido generado por correlaciones fortuitas. La validación externa es el paso más importante para evaluar cuán robusto es el modelo generado. Consiste en predecir la actividad de compuestos de actividad conocida que no han sido incluidos en el training set. El número de compuestos utilizados para esta última debe representar –por lo menos- entre un 20 y 30 % del número de compuestos del training set. En el presente trabajo se validó la ecuación internamente mediante la técnica leave - one – out, se realizaron veinte randomizaciones y finalmente se validó externamente utilizando 2 grupos de compuestos: un primer grupo de 32 compuestos de actividad conocida y cuantificada en el MES test (entre ellos ácido valproico, valpramida, zonisamida y topiramato, todos estos comercializados actualmente) y un segundo grupo de 18 drogas sin referencias de actividad anticonvulsiva en bibliografía. El grupo I tiene por objeto definir si el modelo predice correctamente la actividad cuando la droga evaluada por el mismo posee efectivamente actividad en el MES test; el grupo II se utiliza para verificar que el modelo no sobreestima la actividad, prediciendo como activas moléculas que presuntamente no poseen actividad anticonvulsivante.

2.c. Screening virtual.

Nuestro grupo de trabajo ha generado una colección de casi dos millones de estructuras en formato .mol, que pueden ser procesadas por el programa Dragon y empleadas en screening en silicio. Esta colección incluye moléculas de origen natural y sintético. Se eligieron aleatoriamente 123108 de estas estructuras; se calcularon los descriptores utilizados en el modelo y se aplicó el modelo para predecir la actividad.
Se utilizó un segundo filtro de selección, considerando que el valor óptimo del logaritmo del coeficiente de reparto octanol – agua (log P) para compuestos de acción en el sistema nervioso central es de 2 (debido a la mayor facilidad para atravesar pasivamente la barrera hematoencefálica) [31-33].

Los compuestos seleccionados por su actividad (aquellos con ED50 menor a 200 mg/kg y con log P de Moriguchi entre 1.3 y 2.7) fueron sometidos a una búsqueda bibliográfica intensiva para averiguar si alguno de ellos o algún compuesto estructuralmente similar tenía antecedentes de actividad anticonvulsiva en literatura.

3. RESULTADOS Y CONCLUSIONES.

En la figura 1 se presenta el gráfico de Actividad versus Actividad Predicha. Un valor de r2 de 0.8921 indica que el 90 % de la varianza en los datos puede ser explicada por el modelo.

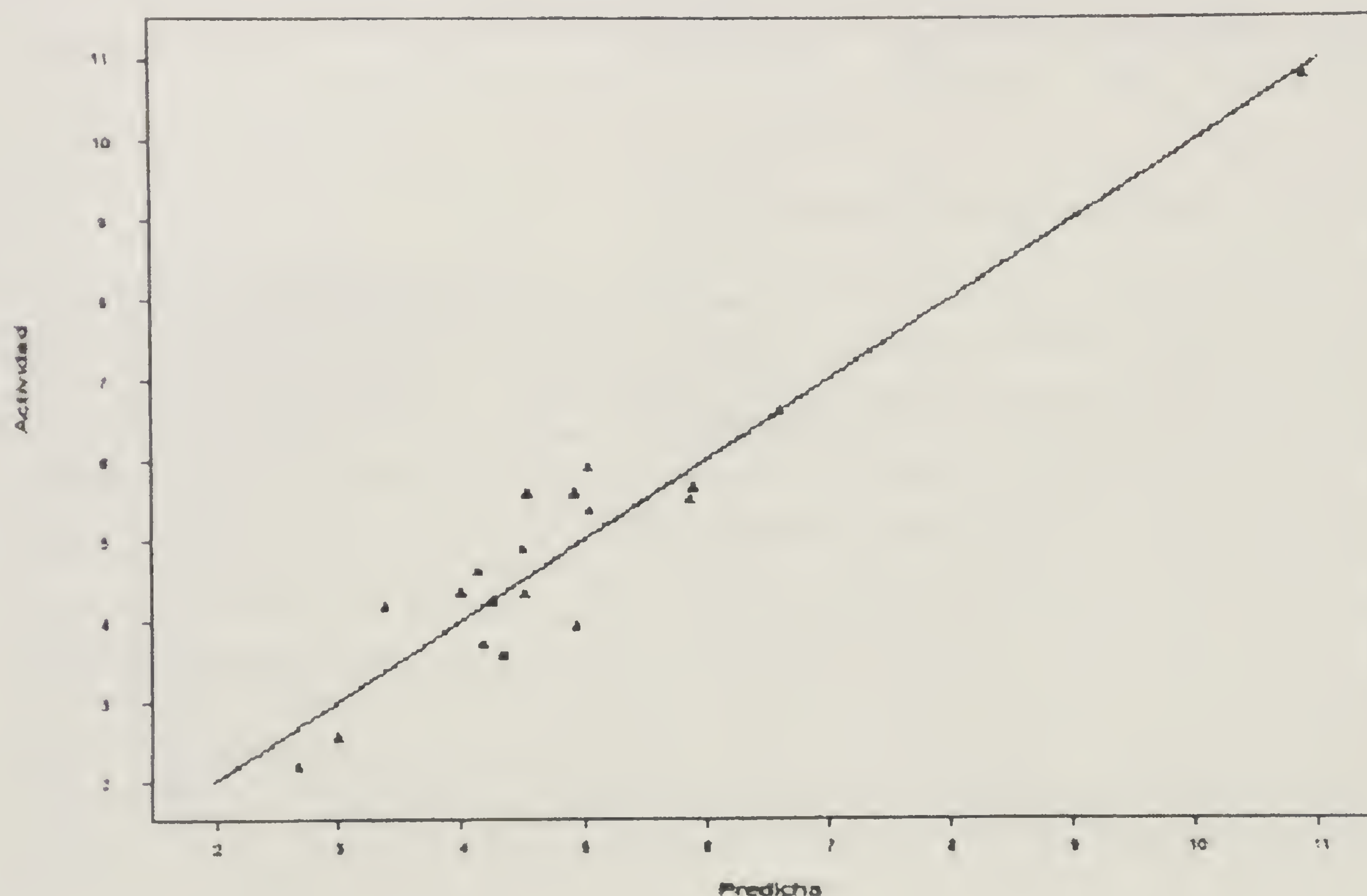


Figura 1.

El coeficiente q2 para el modelo generado por validación cruzada, es superior a 0,826. Un valor superior a 0,50 es generalmente aceptado como satisfactorio [5, 30].

LA figura 2 presenta el gráfico de los residuales obtenidos con el modelo real versus los residuales obtenidos mediante validación cruzada LOO. Se observan sólo dos outliers, canabbidiol y etosuximida, lo cual representa predicciones con buena exactitud para el 90 % de los compuestos del training set.

La figura 3 presenta los resultados del estudio de randomización. Para esto se graficaron los r2 vs. q2 de los 20 modelos generados por randomización y del modelo real. En el extremo inferior izquierdo del gráfico se observan los puntos correspondientes a las randomizaciones, claramente separados del punto correspondiente al modelo auténtico (esquina superior derecha) y caracterizados aquellos por bajos valores de r2 y q2.

Ninguno de los compuestos del training set presenta residual (diferencia entre el valor predicho y el real) por encima de +/- 2 SEE. La mayoría de ellos posee residual por debajo de +/- 1 SEE, lo cual implica una buena capacidad predictiva que fue confirmada mediante validación externa y en el proceso de virtual screening. Si observamos la columna correspondiente al nivel de significancia p en la tabla 2, vemos que todos los descriptores utilizados son estadísticamente significativos por encima del 97 % (más aún, todos ellos con excepción de PJI2 son significativos por encima del 99.9 %). Esto significa que todos poseen información estructural y topológica suficiente para cuantificar la actividad anticonvulsiva mediada por

bloqueo de canales de sodio.

Para la validación externa se decidió clasificar a los compuestos en tres clases: se definió como compuesto Activo a aquel cuya dosis efectiva 50 estuviera por debajo de los 100 mg; compuesto de Actividad Intermedia: aquel cuya dosis efectiva 50 esté entre los 100 y los 300 mg y compuesto Inactivo: aquel cuya dosis efectiva 50 esté por encima de los 300 mg (para esta clasificación se tomo como referencia la fase I del programa de desarrollo de antiepilépticos del NIH). Se logró un porcentaje de aciertos del 83 % para el grupo I y del 71 % para el grupo II, confirmando una muy buena actividad predictiva (de cada 10 compuestos evaluados por la ecuación, entre 7 y 8 serán correctamente predichos). Los resultados del grupo II y el bajo porcentaje de compuestos seleccionados mediante el virtual screening garantizan la alta selectividad del modelo y que el mismo no sobreestima la actividad de los compuestos evaluados.

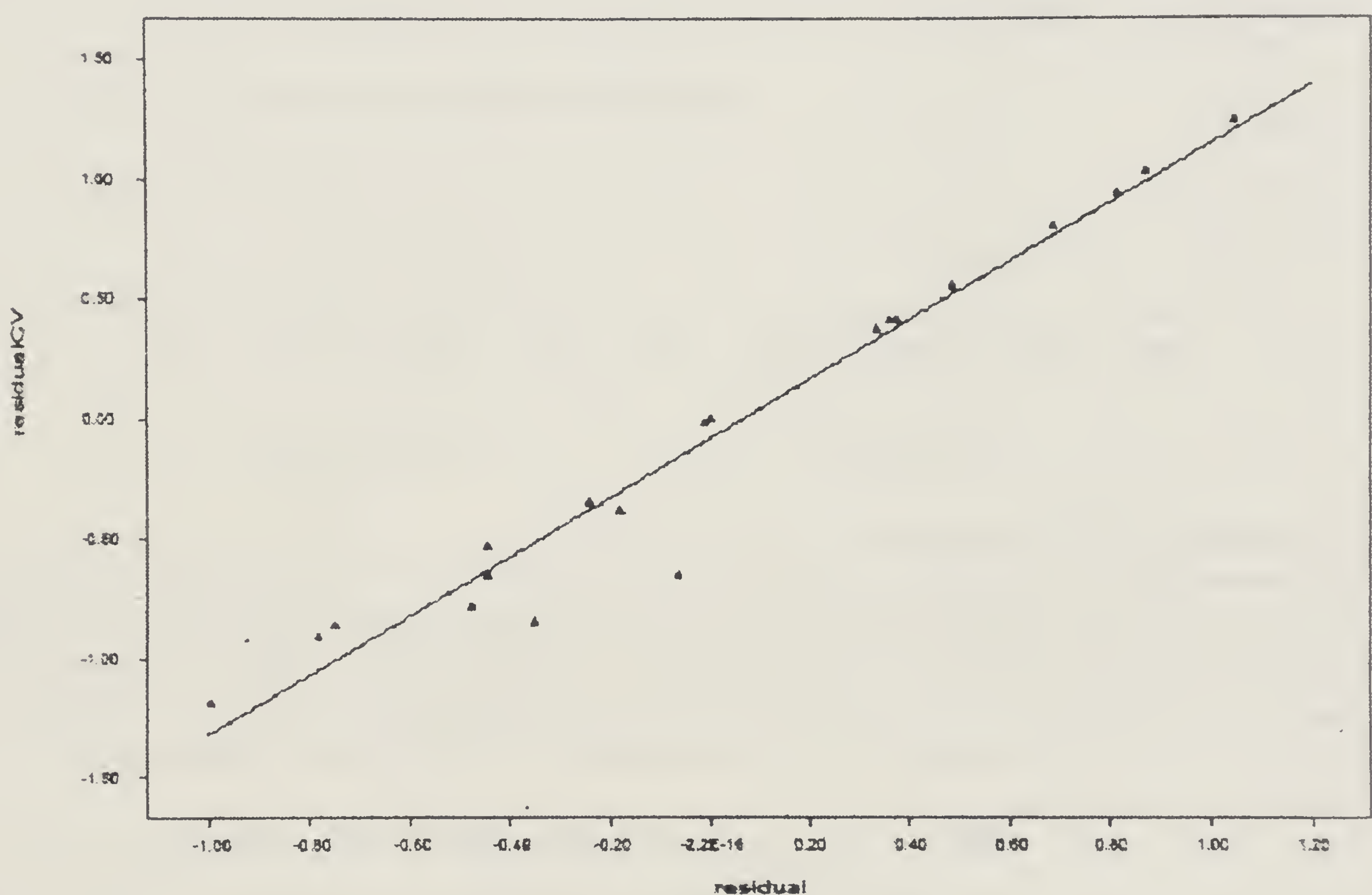


Fig. 2. Residuales obtenidos con nuestro modelo versus residuales obtenidos por validación cruzada. R2 es 0.956.

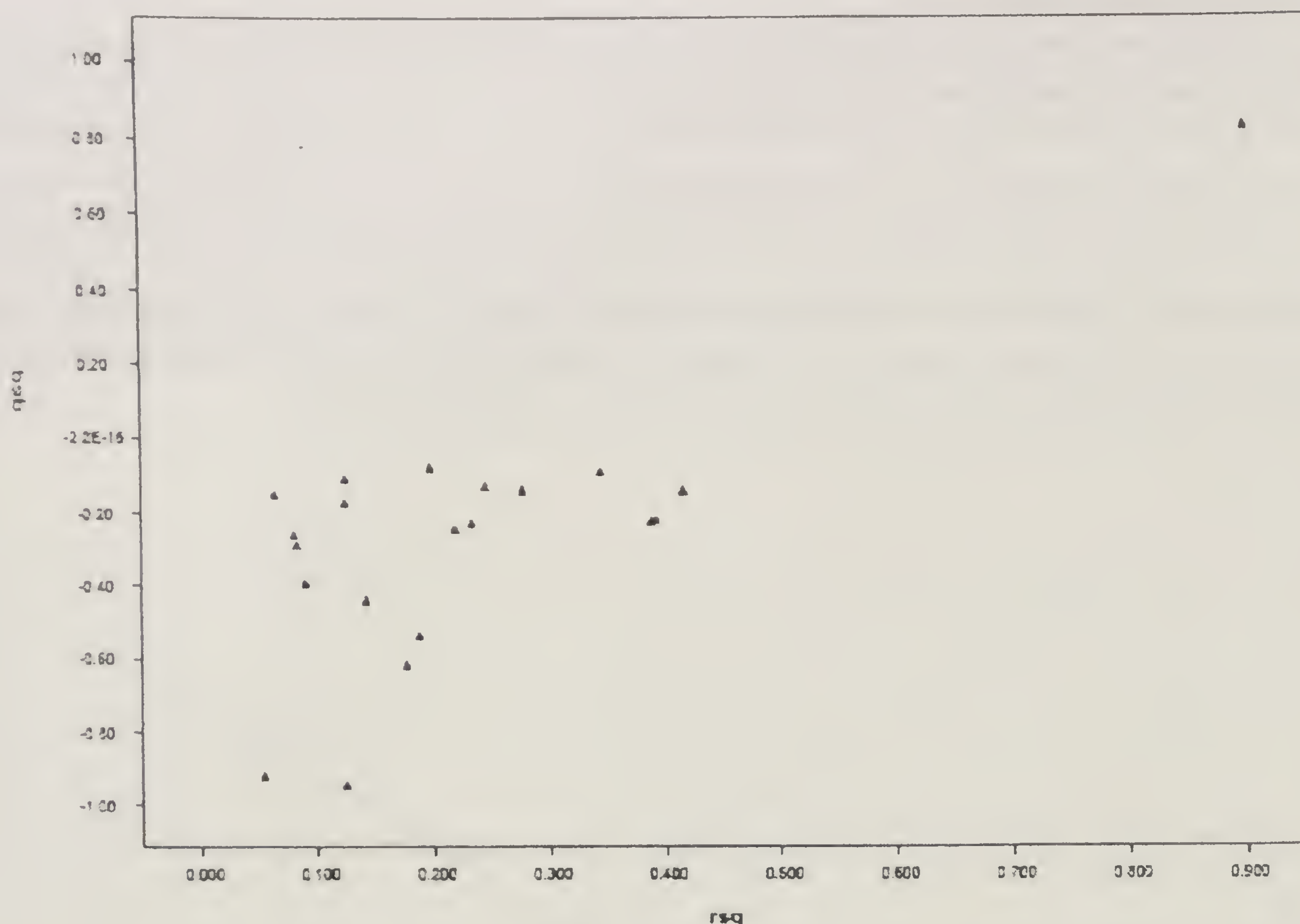


Fig 3. Resultados de la randomización.

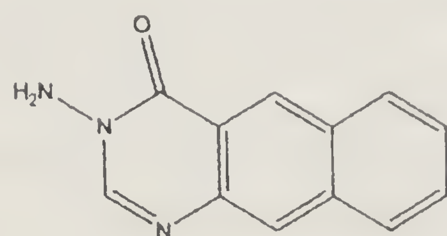
45 compuestos fueron seleccionados en el VS por sus valores predichos de ED50 por debajo de 200 mg/kg. Esto representa alrededor de un 0.0036 % del total de compuestos evaluados, verificándose una altísima selectividad, aún mayor que la que podría inferirse de la validación externa. Pese a que estos compuestos no han sido ensayados en vivo aún, la búsqueda bibliográfica ulterior ha mostrado que varios de ellos, en unos casos, o por lo menos compuestos estructuralmente relacionados, en otros, han mostrado actividad anticonvulsiva en el pasado.

Uno de los compuestos seleccionados, centazolona, ha sido reportado como anticonvulsivo por Tripathi y colaboradores [34]. Otro de los compuestos seleccionados, identificado como IDPH – 791, ha sido referido como anticonvulsivo por Junnakar y colaboradores [35]. Varios derivados del tiazolo [2,3-b] benzimidazol -3(2H)-ona han sido reportados como anticonvulsivos por Singh en 1969 [36]. La memantina ha mostrado actividad anticonvulsiva en el pasado [37-38]. Varios derivados de la memantina fueron seleccionados mediante el VS, entre ellos la oxima de la amadantanona, el ácido 4- oxoadamantano 2- carboxílico, el ácido 4-hidroxiadamantano 2 – carboxílico, la pentaciclo undecan-11-ona y el pentaciclo undecan-11-ol. El ácido 4-metil 1-carboxílico del cubano también fue seleccionado mediante el VS; la carboxicubilglicina (ACUDA) ha sido referida en literatura como agonista parcial de receptores de glutamato de tipo II [39], por lo que puede sospechársele actividad anticonvulsiva.

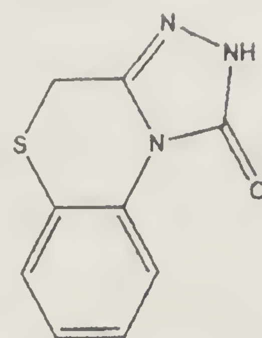
Toda esta evidencia confirma la alta capacidad anticonvulsiva, el éxito del modelo QSAR construido y que las estructuras que aún no han sido ensayadas tienen alta probabilidad de poseer actividad anticonvulsiva y actuar como punto de partida en el diseño y síntesis de nuevos líderes en la lucha contra la epilepsia.

En la figura 4 se presentan las estructuras de los compuestos mencionados en los párrafos anteriores, que o bien han sido reportados como anticonvulsivos o que son estructuralmente cercanos a compuestos de actividad anticonvulsiva verificada. Los compuestos relacionados estructuralmente con actividad anticonvulsiva probada se presentan en color gris.

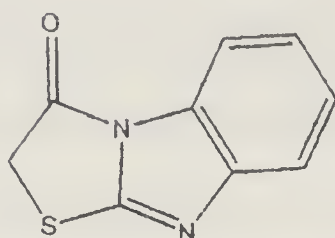
Fig. 4.

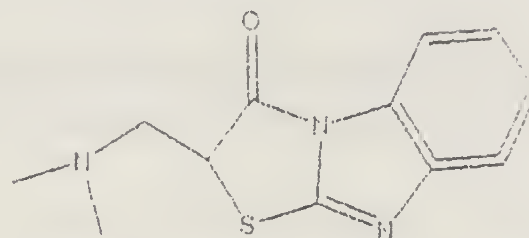


Centazolona

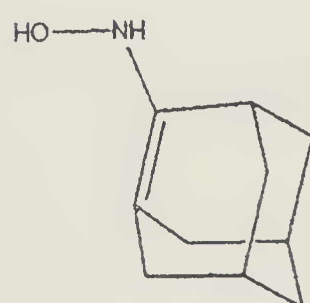


IDPH-791

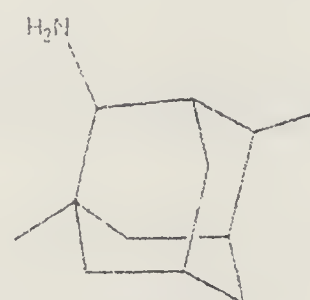




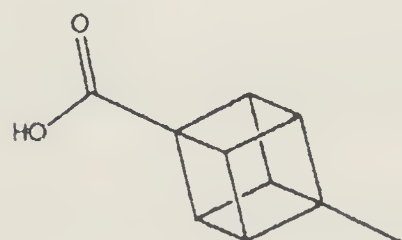
tiazol [2,3-b] benzimidazol-3(2h)-ona



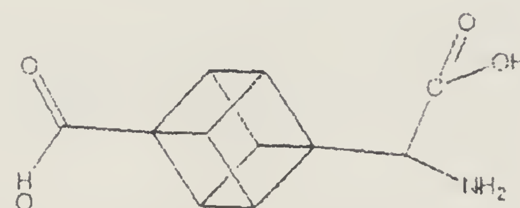
Adamantanona oxima



Memantina



ácido 4-metil 1-carboxílico del cubano



ACUDA

PERSPECTIVAS: Adquirir las drogas seleccionadas y realizar los ensayos preclínicos para verificar la exactitud de la predicción. Realizar el screening virtual de las estructuras remanentes disponibles en la colección compilada por nuestro grupo de trabajo.

AGRADECIMIENTOS: E. A. Castro es miembro de la Carrera del Investigador Científico del CONICET. A. Talevi agradece al CONICET su beca de posgrado de tipo I. L. Bruno - Blanch es investigador de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de la Plata. Este trabajo fue posible gracias a subsidios de la Agencia de Promoción Científica y Tecnológica (PICT 06-11985/2004) CONICET (PIP no 02207 Res 1478) y de la Universidad Nacional de La Plata, Argentina.

BIBLIOGRAFÍA.

[1] Devillers J.; Balaban A. T. "Topological Indices and Related Descriptors in QSAR and QSPR". Capítulo 1: No Free – lunch Molecular Descriptors in QSAR and QSPR. Gordon and Breach Science Publishers. 1999, 1-20.

[2] Leo A.; Hansch C.; Elkins D. "Partition Coefficients and Their Uses". Chemical Reviews. 1971, 71, 525-616.

[3] Merlot C.; Domine D.; Church D. J. "Fragment análisis in small molecule discovery". Curr. Opin. Drug. Discov. Devel. 2002,5, 391-9.

[4] Bajaj S.; Sambia S. S.; Madanb A. K. "Topological Models for prediction of anti-HIV activity of acylthiocarbamates". Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2005, 13, 3263–3268.

[5] Duart M. J.; Antón-Fos G. M.; de Julian-Ortiz J. V.; Gozalbes R.; Gálvez J.; García-Domenech R. "Use of molecular topology for the prediction of physicochemical, pharmacokinetic and toxicological properties of a group of antihistaminic drugs". International Journal of Pharmaceutics. 2002, 246, 111-/119.

[6] García-García A.; Gálvez J.; de Julián-Ortiz J. V.; García-Domenech R.; Muñoz C.; Guna1 R.; Borrás R. "New agents active against Mycobacterium avium complex selected by molecular topology: a virtual screening method". Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2004, 53, 65-73.

[7] Pirard, B., Brendel J.,‡ Peukert S. "The Discovery of Kv1.5 Blockers as a Case Study for the Application of Virtual Screening Approaches". J. Chem. Inf. Model. 2005, 45, 477-485.

[8] Bajorath, J. "Integration of Virtual and High-Throughput Screening". Nat. Rev. Drug Discovery. 2002, 1, 882-894.

[9] Langer, T.; Hoffmann, R. D. "Virtual Screening: an Effective Tool for Lead Structure Discovery?" Curr. Pharm. Des. 2001, 7, 509-527.

[10] Walters, W. P.; Stahl, M. T.; Murcko, M. A. "Virtual Screening – an Overview". Drug DiscoVery Today 1998, 3, 160-178.

[11]. Karelson, M. "Molecular Descriptors in QSAR/QSPR"; John Wiley & Sons: New York, 2000.

[12]. Diudea, M. V. "QSPR/QSAR Studies by Molecular Descriptors", Ed. Nova Science, Huntington, NY, 2001.

[13] Merlot C.; Domine D.; Cleva C.; Church D. J. "Chemical substructures in drug discovery". Drug Discovery Today. 2003, 8, 594-602.

[14] Merlot C.; Domine D.; Church D. J. "Fragment análisis in small molecule discovery". Curr. Opin. Drug. Discov. Devel. 2002,5, 391-9.

[15] Sheridan R. P.; Kearsley S. K. "Why do we need so many chemical similarity search methods?". Drug Discovery Today. 2002, 903-911.

[16] Matter H.; Pötter T. "Comparing 3D Pharmacophore Triplets and 2D Fingerprints for Selecting Diverse Compound Subsets". J. Chem. Inf. Comput. Sci.. 1999, 39, 1211-1225.

[17] Schuffenhauer A.; Gillet V. J.; Willett P. "Similarity Searching in Files of Three-Dimensional Chemical Structures: Analysis of the BIOSTER Database Using Two-Dimensional Fingerprints and Molecular Field Descriptors". J. Chem. Inf. Comput. Sci. 2000, 40, 295-307.

[18] World Health Organization Fact sheet no 265: "Mental and neurological disorders". Diciembre de 2001.

[19] World Health Organization Fact sheet no 165: "Epilepsy: aetiology, epidemiology and prognosis". Febrero de 2001.

[20] Stables J. P., Kupferberg H. J. "The NIH Anticonvulsant Drug Development (ADD) Program: preclinical anticonvulsant screening project". Molecular and cellular targets for antiepileptic drugs. Capítulo 16. John Libbey & Company Ltd., pág. 191-198. 1997.

[21] Gladding G.D., Kupferberg H.J., Swinyard E. A. "Antiepileptic Drug Development Program". Handbook Exp. Pharm. Volumen 74. 1985.

[22] Todeschini R., Consonni V., Pavan M. Dragon Academia versión 4.0, 2003. http/www.disat.unimib.it/chm/dragon.htm.

[23] Fernández M., Caballero J., Helguera A. M., Castro E. A., Gonzalez M. P. "Quantitative structure-activity relationship to predict differential inhibition of aldose reductase by flavonoid compounds". Bioorg Med Chem. 2005, 13, 3269-77.

[24] Gupta MK, Sagar R, Shaw AK, Prabhakar YS. CP-MLR directed QSAR studies on the antimycobacterial activity of functionalized alkenols--topological descriptors in modeling the activity. Bioorg Med Chem. 2005. 13, 343-351.

[25] E. Knekta, P.L. Andersson, M. Johansson, M. Tysklind. "An overview of OSPAR priority compounds and selection of a representative training set". Chemosphere
Volume 57, Issue 10 , 2004, 1495-1503.

[26] Garkani-Nejad Z., Karlovits M., Demuth W., Stimpfl T., Vycudilik W., Jalali-Heravi M., Varmuza K. . Prediction of gas chromatographic retention indices of a diverse set of toxicologically relevant compounds. Journal of Chromatography A Volume 1028, Issue 2 , 5 2004, Pages 287-295

[27] Dixon, W.J. BMDP - Biomedical Computer Programs. Los Angeles, California versión 2.0., 2001.

[28] Shu-Sheniu, Hai-Ling Liu, Chun-Sheng Yin,† and Lian-Sheng Wang "VSMP: A Novel Variable Selection and Modeling Method Based on the Prediction" J. Chem. Inf. Comput. Sci. 2003, 43, 964-969

[29] Yasri A., Hartsough D. "Toward an Optimal Procedure for Variable Selection and QSAR Model Building" J. Chem. Inf. Comput. Sci. 2001, 41, 1218-1227

[30] Carbo Dorca, R., Robert, D., Amat, L., Girone X., Besalu E., "Molecular Quantum Similarity in QSAR and Drug Design." Springer, Berlin, Heidelberg. 2000.

[31] Begley D.J. "Delivery of therapeutic agents to the central nervous system: the problems and the possibilities". Pharmacology & Therapeutics. 2004, 104, 29– 45.

[32] Ter Laak A. M.; Tsai R. S.; Donné-Op den Kelder G. M.; Carrupt P. A.; Testa B.; Timmerman H. "Lipophilicity and hydrogen-bonding capacity of H1-antihistaminic agents in relation to their central sedative side-effects". Eur. J. Pharm. Sci. 1994, 2, 373-384.

[33] Hadjipavlou – Litina D. "Review, reevaluation, and new results in quantitative structure-activity studies of anticonvulsants". Med Res Rev. 1998, 18, 91-119.

[34] Tripathi L. M.; Tekwani B. L.; Sen R.; Ghatak S. "Effect of anticonvulsants, centazolone and centpropazine, on gamma amino butyric acid metabolism in mouse brain". Indian J Exp Biol. 1985, 23, 452-5.

[35] Junnarkar A. Y.; Singh P. P.; Patnaik G. K.; Shrotri D. S. "Neuropsychopharmacological study of 2,4-dihydro[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4]benzothiazine-1-one (IDPH-791)". Pharmacol Res. 1992, 26, 131-41.

[36] Singh J. M. "Possible Anticonvulsant Thiazolo[3,2-a]benzimidazole Mannich Bases. Part XI". J Med Chem. 1969, 12, 962.

[37] McLean M. J.; Gupta R. C.; Dettbarn W. D.; Wamil A. W. "Prophylactic and Therapeutic Efficacy of Memantine Against Seizures Produced by Soman in the Rat". Toxicol Appl Pharmacol. 1992, 112, 95-103.

[38] Löscher W.; Hönack D. "Over-additive anticonvulsant effect of memantine and NBQX in kindled rats". European Journal of Pharmacology. 1994, 259, R3 – R5.

[39] Schoepp D. D.; Jane D. E.; Monn J. A. "Review: Pharmacological Agents Acting at Subtypes of Metabotropic Glutamate Receptors". Neuropharmacology. 1999, 38, 1431–1476.

POLÍTICA AMBIENTAL GLOBAL

Eduardo A. Pigretti

Profesor Titular Consulto - Facultad de Derecho (UBA) - Académico - Sociedad Científica Argentina

No voy a desarrollar la teoría de la globalización (pues ya se ha construido filosóficamente una teoría de la globalización), sino que voy a tratar de expresar algunos aspectos de esa globalización que nos llega a nosotros.

Cuando consigamos que todas las disciplinas sociales y naturales estén unidas, descubrimos que los problemas que se presentan no podrían jamás ser atendidos por una sola persona o por una entidad o un estado o por una sola disciplina; allí aparece la globalización ambiental.

La globalización no aparece en estado puro, como puede creerse. Aparece acompañada, solapada (en el buen sentido de la palabra) por la política, los intereses, a ratos la economía. La globalización es real en los problemas globales ambientales que afectan la Calidad de Vida; ahí es real. Por ejemplo el agujero de ozono, hace daño cuando tomamos sol y hace daño al resto del mundo. Tenemos efectos desde la Antártída y el Amazonas y para todo el mundo.

Tenemos problemas que resolver que no tienen que ver con los límites y con las fronteras. Y, para entrar en esa órbita, vamos a buscar soluciones, identificando los problemas.

Hay una globalidad en los medios de publicidad.

Sufrimos por un señor al que, en la India, le acaba de pasar -por así decirlo- una cosa tremenda; y a dos cuadras de nuestra casa hay otro señor al que le ha pasado una cosa de entidad superior y mayor, que no ha tenido la suerte de que ninguno de los periodistas, haya ido ahí a enterarse. De este hombre no nos enteramos, no podemos ser solidarios (que es un punto del mundo que viene), no podemos asumir nuestra parte. Tenemos, sí, el dato de un país que no conocemos, de costumbres ignotas, de comportamientos alejados del nuestro. Es una globalidad que tenemos que ir adecuando.

Hay una globalidad de la política, que es el antiguo deseo humano del gobierno mundial, de que haya un gobierno mundial. El sistema político busca superar la nación que, hasta ahora, es la base de la sustentación

de lo internacional. Se está forzando de que no sea solamente esa base la de la sustentación; se inventa un mercado, se inventa la Unión Europea, se inventan países nuevos más grandes. Otra escala económica se inventa.

Se privilegia la economía en detrimento del resto de las condiciones espirituales, intelectuales, físicas, y estamos en un tránsito entre la noción de Nación y la noción de Nuevo Territorio Económico (Area Homogénea). Por ejemplo, MERCOSUR, UNIÓN EUROPEA, etc..

El sistema económico se globaliza. A veces es cierto que se globaliza; y a veces, no es verdad. Es más fácil decir "se cae el peso hoy, porque Tailandia ha cometido algunos errores de conducción"; el economista de allá hizo algo mal. Se hizo un "enroque" que no iba y entonces se cayó el peso. Se hicieron edificios destinados a nadie; se hicieron construcciones que no tienen destino; se hicieron fábricas que no van a producir. Abandonaron todos y cada uno de los capítulos de la economía básica , no ya la sofisticada. Y entonces, algunas cosas no funcionaron.

¿QUÉ PASA CON LA GLOBALIDAD?

Para la globalidad las creencias que habitan en nosotros ya no son más útiles. Empiezan a no prestar el servicio que habían permitido determinadas acciones humanas. El hombre se siente atontado, confuso. A veces algunos son esclarecidos porque alguien le explica: va a pasar "tal cosa mañana".

Ahora, las guerras nos llegan por televisión, en directo.

Por televisión se transmite la guerra en un acto que nos parece inmoral. Voy a ver que están por matar a ese señor y lo matan, al mismo tiempo que eso sucede. Yo no consigo reponerme de las circunstancias; y no porque no comprenda cómo es un frente de batalla.

"ANUNCIOS DESESPERANTES"

El nuevo mundo provoca anuncios desesperantes. Habrán oído, que Gorbachov propuso el cambio de los Mandamientos; abandonar los Diez Mandamientos. Claro, no hay que ser tan honesto. Si vamos a vender tenemos que aumentar nuestro índice de degeneración un poco, porque si no nadie compra.

Se propone abandonar los Diez Mandamientos porque algunos negocios no permiten ser honestos las 24 horas del día. Hay que ser honestos a la mañana; a la tarde ya, según el que llama, uno le dice: "Vení a la tarde, que no voy a aplicar la Ley de Moisés".

No se ya hasta donde va a ir la nueva tabla, porque no hay restricciones ni límites. Esto lo dijo Gorbachov y hasta propuso una nueva tabla.

Cambia el sistema de representación que considera que siempre fue imperfecto. La democracia no funciona ... La representación cambia en los partidos.

En lo inmediato, entonces, van a cambiar los partidos. La Calidad de Vida, va a sustituir el sistema de representación; ya se está sustituyendo, de hecho. La representación, hasta ahora, está en el Congreso de la Nación; y los diputados y senadores se disgustan enormemente cuando alguien asume, sin permiso, la representación que ellos han asumido de representar a los demás. Ahora, a los Congresos se les suma, en los foros de decisión, o predecisión, las Organizaciones No Gubernamentales. Porque aunque algunas estén muy aferradas a esquemas políticos, es la contaminación necesaria para que puedan ir a votar; porque si todas van a ser No Gubernamentales y sectarias del ambientalismo sin politicidad, no van a servir.

También se generalizará el sistema Francés de elegir representantes por sorteo.

Existen ONG de servicio; Los Clubes de Leones y otros clubes de servicio. Van a integrarse a futuras resoluciones. Esos clubes, al tener un sistema de comunicación, son más eficaces para discutir ideas que otros sistemas y se convierten en funcionarios en su accionar.

Los organismos burocráticos internacionales tienen algunos un peso histórico (la Cruz Roja, por ejemplo), y otros son "burócracias" que van haciendo un sistema de consulta.

El Presidente Clinton hizo lo que nuestro Presidente hace todos los días: realizó un veto parcial. En Estados Unidos no se admitía. En cambio nosotros, sí.

Y de ahí pasamos al sistema de consenso, que muchas veces tiene un poco de sorpresa. ¿Por qué?. Porque yo les propongo ahora que, por consenso, estemos de acuerdo en lo que estoy diciendo. ¿Están de acuerdo?; bien, entonces pasamos al punto siguiente. Ya todos quedamos con "aprobado este tema".

Y de acá sigue que las naciones no desaparecen sólo como tales, sino que se integran a territorios más vastos que los mercados. Se producen escenarios que significan -y aquí viene el punto que importa- por su calidad de vida. No importan los Estados Unidos o Europa, o la Unión Europea o el MERCOSUR.
Importa que existan, en una noción de la economía con áreas homogéneas donde el hombre consiga producir, vivir, tener bienestar, tener salud, tener educación, hacer cibernética, hacer todo y tener calidad de vida.

La pregunta del millón es, si esa Calidad de Vida es exactamente la que queremos, en países que se integren, o formen bloques, o sean áreas homogéneas ¿tenemos que tener la violencia y la inseguridad que tenemos?; ¿ o podríamos haber tenido un reparto de riqueza más razonable?.

Juan Pablo II lucha con las zonas de la inseguridad, la zona de la pobreza, que se incorpora a la noción de Calidad de vida.

¿Cómo es que la pobreza se incorpora a la Calidad de Vida?. Se incorpora porque no puede mantenerse la pobreza para que sea la Calidad de Vida buena. Entonces, la solución es:

1o) la globalidad está y es indiscutible;

2o) la puntualidad, que no es llegar temprano, es no olvidarse de lo "puntual". De mi, de mi casa, de mi familia, de mi barrio, de mi ciudad, de mi pueblo, de mi territorio; y los territorios que siguen. Pero, lo "puntual".

Lo global, así como va, va mal; me contagia de efectos y consecuencias que no necesito. Quizá yo contagie a los demás de lo puntual mío.

La coordinación de las acciones puntuales es la solución del problema.

Los problemas ambientales como problemas centrales de la humanidad.

Desde que se "descubren" los problemas ambientales los mismos pasan a constituir mega problemas.

A esta altura del desarrollo humano resulta ocioso señalar en forma detallada la extensa gama de aspectos humanos, físicos y químicos involucrados que afectan la vida humana en si y a los elementos naturales: aire, suelo, agua.

A manera de síntesis extrema puede decirse que el desarrollo de la problemática ambiental ha significado sustantivos cambios institucionales dentro de la organización internacional y del conjunto de normas que regula la vida internacional de las naciones, modificándose los contenidos específicos de la política y del Derecho Internacional.

Los ya citados y conocidos -y aquí omitidos por nosotros- mega problemas han significado la consagración definitiva de un derecho supranacional que se consolida en convenciones internacionales, mediante las cuales se persigue resolver los graves asuntos en juego (clima, biodiversidad, pobreza -ataques a la naturaleza por acción humana- etc.).

Pero más allá de la eficacia o no de esa normativa internacional, debe señalarse que en muchos casos, los países de la delantera económica no suscriben tales obligaciones, frustrando con ello la posibilidad de su participación rectora en los graves asuntos a que dichas convenciones se refieren.

Soluciones que se proponen.

Amedeo Postiglione, Juez de la Corte Suprema de Casación de Italia, sostiene que de todos modos puede considerarse que la legislación supranacional ambiental es -por lo menos- suficiente, pero que los mecanismos de su aplicación, pese a estar previstos, no resultan adecuados a las circunstancias. Por eso, una Fundación que él preside, propone soluciones a las cuales tenemos la convicción de que debemos adherir.

El resumen más completo que puede ser tenido en consideración como el más adecuado análisis de la situación internacional en materia ambiental es el documento denominado Agenda 21, también conocido como The United Nations Programe of action from Río, fruto de la llamada "EARTH SUMMIT", que se llevara a cabo en Río de Janeiro, Brasil, del 3 al 14 de junio de 1992, a 20 años de la famosa reunión de Stockolm de 1972, piedra básica de lo ambiental y fundación de una novísima primera materia relativa al ahora denominado Derecho Ambiental.

Por otra parte, la Asamblea General de las Naciones Unidas, a los fines de examinar los progresos de la implementación de la Agenda 21, estableció en el primer aniversario de la reunión de Río, la United Nations Commission on Sustainable Development, reunión que continúa año a año. Por otra parte en 1997 se realizó entre el 23 y el 27 de junio otra reunión que se denominó Earth Summit + 5, que también se dedicó a revisar la estrategia relativa a la Agenda 21.

PROPUESTA DE MODIFICACIÓN DE ALGUNAS CONVENCIONES AMBIENTALES INTERNACIONALES QUE DEBEN MEJORARSE

Partimos del concepto de que las convenciones de política global e internacionales vigentes constituyen suficiente masa critica jurídica que permite considerar suficientemente establecidos, principios ambientales globales, para regular los problemas más importantes del orden jurídico internacional, y estimamos que debiera completarse esa trama legal con una convención que tenga los siguientes objetivos principales:

1. Introducir instituciones que aún no han sido consideradas, o que impliquen la consagración de nuevos y mejores principios Universales Ambientales.

Así por ejemplo :

i) La adopción de un criterio en favor de la naturaleza, que pueda resumirse en una nueva expresión latina: IN DUBIO PRO AMBIENTE.

ii) Toda persona que ejerza una función de ordenamiento o mando (sea civil, comercial, administrativa, militar, eclesial, minera industrial, universitaria, escolar, penitenciaria, policial, etc.), será reconocida con una competencia específica ambiental en los términos de sus facultades y atribuciones y en la amplitud de su rango o grado o situación escalafonaria o de revista pública o privada reconocida.

iii) El establecimiento de normas internacionales específicas que relacionen los ordenamientos jurídicos nacionales, positivos vigentes con el derecho internacional en cuanto también constituye derecho interno por efecto de la globalización.

iv) La definición del DAÑO AMBIENTAL como una categoría jurídica ajena a las estructuras indemnizatorias del derecho privado civil. Poner la indemnización en dirección a la Naturaleza como nuevo sujeto jurídico indemnizable y que debe recomponerse.

v) Ampliar la formulación de los tipos penales clásicos, hasta ahora limitados a una teoría de causalidad basada en una inmediata relación directa entre delincuente y victima. La ampliación deberá cubrir también las muertes y lesiones que puedan originarse por las diversas formas que tanto la contaminación sónica como otras producen o puede producir.

Una nueva visión de las instituciones penales debe requerirse de los expertos en derecho penal que supere la reciente identificación de crímenes ambientales y diseñe un derecho penal ambiental integral.

vi) Superación de los principios legales tradicionales relativos a los principios de legitimidad, jurisdicción y competencia.

Superando tal esquema, CUALQUIER PERSONA, podrá presentarse ante CUALQUIER AUTORIDAD PUBLICA O PRIVADA Y ANTE CUALQUIER TRIBUNAL para reclamar por CUALQUIER CUESTIÓN AMBIENTAL SIN LIMITACIONES NI CORTAPISAS FORMALES.

vii) El informalismo característico del derecho administrativo será aplicable a este tipo de reclamo jurídico. Esto sin perjuicio de las limitaciones que el derecho internacional estime mantener.

viii) En las cuestiones ambientales, el juez es siempre un JUEZ INTERESADO, DADO QUE TIENE UN INTERÉS AMBIENTAL HUMANO QUE ES ÍNSITO A SU CONDICIÓN.

El también tiene interés en el agua, el suelo y el aire como en su condición natural pura.

ix) La adopción de normas interpretativas que permita a los entes y poderes jurisdiccionales ambientales, supra, inter y nacionales la aplicación de la legislación de tal carácter, sea cual fuere la antigüedad o modernidad de las normas. Como se sabe, muchas disposiciones parecen presentar características antiguas o caídas en desuso, cuando en realidad son aptas y tienen solo una falta de adecuación relativa en su aplicación al momento actual.

2) Modificación de algunos criterios que afectan legítimos derechos de la Humanidad en su conjunto.

Así, tenemos como un muy inadecuado esquema jurídico el que ha dado por ser el que fue finalmente aprobado como Convenio de Biodiversidad.

3) Conveniencia de perfeccionar la convención de cambio climático mejorando el régimen que a partir de dicha convención se está estableciendo EN FAVOR DE LA FORESTACIÓN COMO SISTEMA de CONSUMO DE ANHIDRIDO CARBÓNICO.

4) Propuesta de un Tribunal Ambiental Internacional, idea del Juez Postiglione y de otras personas y entidades que vió luz en 1998 y fue apoyada en diversas conferencias internacionales realizadas en diversas partes del mismo.

La Protección de Costas.

La cuestión ambiental ha hecho surgir nuevos espacios a la legislación nacional. Uno de ellos se refiere a las zonas marítimas costeras, que constituyen un espacio de conjunción entre el mar y el territorio que le es

inmediato. Una unión de tierra y mar que no puede resolverse legislativamente sin efectuar una separación convencional de los dos elementos, considerados en la medida que el proyecto indica, y que constituyen dicha unión.

Esta zona de conjunción plantea problemas de regulación marítima que han empezado a interesar tanto a los sectores científicos como a los políticos de las más diversas partes del mundo.

En relación a esta actividad, ya se han cumplido dos seminarios internacionales ambientales en Epirauros (Grecia) en procura de elaborar una convención mundial para los aspectos de carácter internacional involucrados. En dichas reuniones de protección de zonas costeras se dispuso recomendar la elaboración de proyectos de leyes nacionales que persigan la elaboración de nociones jurídicas integradoras sobre gerenciamiento ambiental, tanto para el ámbito nacional como en su inserción internacional, previendo la existencia de autoridades, conformadas por todos los niveles jurisdiccionales involucrados y los mecanismos de coordinación indispensables.

Con lo que se deja expresado, debe entenderse que las técnicas tradicionales no pueden resolver los problemas particulares de esta zona marítima, en lo que se refiere a su policía, ordenamiento del suelo, política local o nacional y, en términos generales, la planificación marítima y terrestre del litoral, entendido en una unidad de concepto exclusiva.

La Agenda XXI

El Capítulo 17 de la Agenda 21 se refiere a la protección de las zonas costeras, su utilización racional y desarrollo de sus recursos vivos.

Entre sus objetivos incluye el compromiso de los Estados ribereños a proceder a una ordenación integrada y a un desarrollo sostenible de las zonas costeras. Para tal fin, es necesario, entre otras cosas:

- tomar medidas para establecer una política y un proceso de adopción de decisiones integrados, con participación de todos los sectores interesados.

- determinar los usos actuales y proyectados de las zonas costeras.

- adoptar enfoques preventivos y precautorios en la planificación y la ejecución de proyectos.

Se busca establecer mecanismos de coordinación apropiados, en el plano nacional y local, que incluyan la consulta con el sector académico, el sector privado, las ONGs, las comunidades locales, los grupos de usuarios de los recursos y las poblaciones indígenas.

El Mandato de Jakarta.

Además, el tema de la biodiversidad costera y marina es uno de los primeros que ha sido enfocado específicamente por la Conferencia de las Partes de la Convención sobre Diversidad Biológica. En la

2o Conferencia de las Partes, en Jakarta, en 1995, se aprobó el "Mandato de Jakarta" sobre este tema, el cual incluye cinco áreas temáticas: manejo integrado de las áreas costeras y marinas, áreas costeras y marinas protegidas, uso sostenible de recursos vivos marinos, maricultura, especies exóticas.

Según el mandato de Jakarta se promueve el uso del manejo integrado de las áreas costeras y marinas como el marco más adecuado para encarar los impactos humanos sobre la biodiversidad y promover la conservación y uso sustentable de la misma. En particular, se recomendó a las Partes que se utilice el marco del manejo integrado de áreas costeras y marinas para:

- evaluar y monitorear el impacto de las actividades terrestres sobre la biodiversidad costera y marina, junto con la implementación del Programa de Acción Mundial para la Protección del Medio Marino de las Actividades basadas en la Tierra.

- evaluar el impacto de la polución por embarcaciones marítimas y mitigar los efectos adversos sobre la biodiversidad costera y marina.

- adoptar medidas de manejo integrado, incluyendo análisis de la capacidad de uso de la tierra y planeamiento para uso múltiple, prácticas de uso de los recursos basadas en enfoques precautorios de manejo de los ecosistemas y planeamiento y manejo de turismo sostenible.

- evaluar las necesidades socio-económicas de las comunidades costeras en el planeamiento e implementación del manejo integrado de las zonas costeras y marinas.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

Las siguientes *Instrucciones para los autores* constituyen el reglamento de publicaciones de los ANALES DE LA SOCIEDAD CIENTIFÍCA ARGENTINA.

1) Generales

Los ANALES DE LA SOCIEDAD CIENTÍFCA ARGENTINA constituyen una revista multidisciplinaria, fundada en 1876, que considera para su publicación trabajos de cualquier área de la ciencia.

Los originales deben ser enviados al director, a Av. Santa Fe 1145, Buenos Aires, CP.:1059, República Argentina, en tres copias en papel, a dos espacios, tamaño carta, acompañados de su correspondiente disquete. Los disquetes deberán estar rotulados con el nombre del autor o del primer autor si son varios haciendo constar el sistema computacional usado para grabar el mismo, el tipo y versión del procesador utilizado y nombres de los archivos.

Los autores serán notificados de inmediato de la recepción de sus originales. Dicha notificación no implica la aceptación del trabajo. Los originales son enviados a uno o más 'arbitros, quienes asesoran al director y a la comisión de redacción acerca de la aceptación, rechazo o sugerencia de modificaciones. La decisión final respecto a la publicación o no del trabajo es solamente responsabilidad del director.

Los originales remitidos para su publicación en los ANALES deben ser inéditos y no hallarse en análisis para su publicación en otra revista o cualquier otro medio editorial.

Todo trabajo aceptado en los ANALES no podrá ser publicado en otro medio gráfico sin previo consentimiento de la dirección.

Los ANALES se reservan el dercho de rechazar sin más trámite a aquellos originales que no se ajusten a las normas expuestas en la presente guia de *Instrucciones para los autores.*

Los ANALES constan de las siguientes secciones:

-artículos de investigación
-notas breves de investigación
-articulos de revisión y/o actualización
-editoriales
-recensiones
-cartas a la dirección
-informaciones del quehacer de la SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA
-informaciones científicas y acádemicas de interés general

Los autores, al remitir sus trabajos, deberán hacer constar la sección, a la que según su juicio, corresponden sus aportes y consignar claramente la dirección postal, teléfono, fax y dirección electrónica (si la tuviere) a la cual se remitirá toda información corceniente al original.

2) Originales

Los ANALES DE LA SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA publicarán trabajos escritos en los idiomas: español, francés, inglés y portugués.

Los originales deberán respetar la siguiente estructura:

1ª pagina:

-Título del trabajo: no mayor de veinticinco (25) palabras
-Nómina de los autores, institución o instituciones a la que pertenecen cada uno de ellos.
-Institución en la que se llevó a cabo el trabajo en el caso que difiera de la institución de pertenencia.
-Domicilio postal y electrónico (si lo tuviere)

2ª página:

-Resumen en idioma español de no más de 400 palabras, con su correspondiente traducción al inglés. La traducción al inglés deberá incluir el título del trabajo cuando éste haya sido escrito en español y viceversa, si el trabajo se halla escrito en inglés el resumen en español deberá incluir la traducción del título.
-La inclusión de resumenes en francés y portugués es facultativa de los autores.
-Palabras claves para el registro bibliogáfico e inserción en bases de datos, en español e inglés.

En las páginas siguientes se incluirán las secciones Introducción, Materiales y Métodos, Resultados, Discusión, Agradecimientos y Referencias. A continuación se agregarán las tablas con sus títulos, leyendas de las figuras y gráficos y finalmente las figuras y gráficos preparados como se indica más abajo.

El tipeado del manuscrito deberá hacerse a doble espacio en papel tamaño carta (aprox. 21 cm x 29cm), dejando 3 cm de márgenes izquierdo, superior e inferior, debiéndose numerar secuencialmente todas las páginas.

No se aceptará la inserción de notas de pie de página. Cuando ello sea necesario, se deberá incluir tales notas en el mismo texto.

Se recomienda emplear el Sistema Métrico Decimal de medidas y las abreviaturas universales estándar.

Solo se permitirá el empleo del Sistema Internacional de Unidades para las medidas.

Como regla general no se deberá repetir la misma información en tablas, figuras y texto. Salvo en casos especiales que justifiquen alguna excepción se aceptará presentar esencialmente la misma la información en dos formas simultáneas.

Cada sección se numerará consecutivamente, recomendándose no emplear subsecciones.

3) Tablas

Las tablas deben prepararse en hojas aparte y a doble espacio. Las mismas incluirán un título suficientemente aclaratorio de su contenido y se indicarán en el texto su ubicación, señalándolo con un lápiz sobre el margen izquierdo.

Cada tabla se numerará consecutivamente con números arábigos. Solo se deberá incluir en las tablas información significativa, debiéndose evitar todo dato accesorio y/o que pueda ser mejor informado en el mismo texto del trabajo.

Cada tabla se tipeará en hoja separada.

Los títulos de las filas y las columnas deben ser lo suficientemente explícitos y consistentes, pero al mismo tiempo se recomienda concisión en su preparación.

4) Ilustraciones

Las ilustraciones (gráficos y fotografías) deberán ser de suficiente calidad tal que permitan una adecuada reproducción debiéndose tener en cuenta que la reproducción directa de los mismos conlleva una relación entre 1:2 y 1:3. Todas las ilustraciones se numerarán consecutivamente y en el reverso de las mismas se indicarán con lápiz blando el nombre de los autores, el número de la misma y cuando corresponda la orientación para su pertinente impresión.

Los títulos de las ilustraciones se tipearán en hoja aparte, debiéndose denotar el posicionado de las mismas en el texto por medio de una indicación con lápiz en el margen izquierdo.

Las dimensiones de las ilustraciones no deberán exceder las de las hojas del manuscrito y no se deberán doblar.

Los gráficos se dibujarán con tinta china sobre papel vegetal de buena calidad y por los mismos medios se incluirán los símbolos, letras y números correspondientes. No se deberá tipear símbolo, letra o número alguno en los gráficos y fotografías.

Enviar un original y dos copias de cada ilustración. Las fotografias solo se podrán enviar en blanco y negro, ya que que no es posible imprimir fotografias en otros colores.

Cada ilustración se presentará en hoja separada.

5) Referencias

Los ANALES adoptan el sistema de referencias por orden, el cual consiste en citar los trabajos en el orden que aparecen por medio de número cardinal correspondiente. Los libros se indicarán en la lista de referencias citando el/los autor/es, título, edición. editorial, ciudad, año y página inicial. Para indicar capítulo de libro se añadirá a lo anterior el título del mismo y el nombre del editor.

El listado de referencias se tipeará en hoja separada y a doble espacio. Se recomienda especialmente a los autores emplear las abreviaturas estándar sugeridas por las propias fuentes.

Solo se admitirán citas de publicaciones válidas y asequibles a los lectores por los medios normales debiéndose evitar recurrir a informes personales. tesis, monografías, trabjos en prensa, etc., de circulación restringida.

Lo que sigue son algunos ejemplos de citas bibliográficas en la lista de referencia:

Publicación periódica: A. M. Sierra y F. S. Gonzalez, J. Chem. Phys. 63 (1977) 512.

Libro: R. A.. Day, How to write and publish a Scientific paper, Second Edition, ISI Press, Philadelphia, 1983, p 35.

Capítulo del libro: Z. Kaszbab, Family Tenebrionodae en W. Wittmer and Buttiper (Eds.) Famma of Saudi Arabia, Ciba-Geigy, Basel, 1981, p3-15.

Conferencia o Simposio: A. Ernest, Energy conservation measures in Kuwait buildings. Proccedings of the First Symposium on Thermal Insulation in the Gulf States, Kuwait Institute for Scientific Research, Kuwait, 1975, p 151.

Se recomienda revisar cuidadosamente las citas en el texto y la lista de referencias a los efectos de evitar inconsistencias y/u omisiones.

Pruebas: todo artículo deberá ser revisado en la forma de prueba de galera por el autor indicado en la carta de presentación del trabajo, la cual se devolverá debidamente corregida a las 72 horas de recibida a la redacción de los ANALES. No se admitirá en forma alguna alteración sustancial del texto y en caso imprescindible se procederá a la inclusión al final del trabajo de lo que correspondiera bajo el título de " Nota agregada en la prueba".

ANALES DE LA SOCIEDAD CIENTÍFICA ARGENTINA

Organo de la Sociedad Científica Argentina.

Revista fundada el 14 de diciembre de 1875, cuyo primer número apareció el 14 de enero de 1876.

Se viene editando continuadamente desde esta fecha.

Editado por:



Uruguay 827 - Capital Federal - stms@fibertel.com.ar

Buenos Aires, Abril 2008

ISSN 0037-843

ANALES

DE LA

SOCIEDAD CIENTIFICA ARGENTINA

AÑO 2007 - VOLUMEN 236 - N° 1

SUMARIO